

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

***Les examens anatomopathologiques dans le
Diagnostic du cancer du col de l'utérus***

Présenté et soutenu par : Djerboua Lamia et Bentriha Fatima Le 01 /07/2015

Jury d'évaluation :

Président du jury: Mm SATTI DALILA Professeur UFM Constantine.

Rapporteur : Mm BENHIZIA HAYAT MCB UFM Constantine.

Examineur: Mm ZIADA HADIA MAA UFM Constantine.

***Année universitaire
2014 - 2015***

RÉSUMÉ

Les papillomavirus (HPV) sont responsables d'affections cutané-muqueuses bénignes fréquentes. Les lésions les plus connues sont les verrues et les condylomes. Au niveau anogénital, ils représentent une authentique maladie sexuellement transmissible (MST). L'infection persistante par des types oncogéniques ou à haut risque d'un papillomavirus humain (HPV) constitue le principal facteur de risque d'un cancer du col utérin. Si l'infection par un papillomavirus est nécessaire, elle est insuffisante pour développer un cancer et la plupart des infections sont latentes et régressent spontanément sans traitement. Un HPV à haut risque est en revanche associé avec la plupart des lésions précancéreuses et des cancers du col utérin. Il existe une période de 10 ans entre l'infection par un HPV à haut risque et le diagnostic du cancer invasif. La lente évolution des lésions précancéreuses permet de dépister ces lésions avant le stade invasif. Le dépistage des lésions précancéreuses se fait par la cytologie (FCV) qui classe les anomalies selon la terminologie de Bethesda 2001. Les deux examens anatomopathologiques, la biopsie sous colposcopie et la pièce opératoire, confirment le diagnostic d'une lésion précancéreuse appelée néoplasie intra épithéliale cervicale (CIN). Les CIN de grade 2 et 3 sont les seules anomalies à avoir le potentiel de progresser vers un cancer malpighien invasif. Leur traitement entraîne une guérison sans risque de métastases.

Mots clés: cancer du col utérin, néoplasie intraépithéliale, papillomavirus humains, cytologie, dépistage, diagnostic.

Abstract

Human papillomaviruses (HPVs) are responsible for frequent cutaneous and mucosal infections. The best known lesions are warts and genital condyloma. In the ano-genital area, HPV are a true venereal disease

Persistence of a high-risk human papillomavirus (HPV) infection is the principal risk factor associated with an invasive cervical carcinoma. HPV is a necessary but insufficient cause of cervical cancer. It is insufficient because most HPV infections are latent and will regress spontaneously without treatment. In the other hand, HPV is associated with most precancerous and invasive carcinoma. There is a period of 10 years between infection by a high-risk HPV and the development of a cancer. The slow progression of precancerous lesions allows the detection of these lesions before invasion. The screening of precancerous lesions is performed by cytology (FCV) that detects abnormal modifications classified according to the 2001 Bethesda System. Abnormal cytology leads to anatomopathology exams like a biopsy under colposcopy for a definitive diagnosis. The biopsy and piece operator gives the diagnosis of a cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Only CIN grade 2 and 3 has the potential to progress to an invasive squamous carcinoma. Diagnosis and treatment of these lesions allow cure without metastasis.

Keywords: cervical carcinoma, intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, cytology, Screening, diagnosis.

ملخص

فيروسات الورم الحليمي البشري هي المسؤولة عن التهابات الجلد الحميدة الشائعة والاضطرابات المخاطية، الآفات المعروفة هي الثآليل والبثور. في مستوى الشرجية التناسلية، وهو يعتبر من الأمراض المتنقلة جنسيا العدوى المستمرة مع نوع الجين الورمي أو فيروس الورم الحليمي البشري المعرضة للخطر هو عامل الخطر الرئيسي للإصابة بسرطان عنق الرحم. إذ أن العدوى بفيروس الورم الحليمي ضروري، لكنه غير كاف لتطور لسرطان ومعظم الإصابات هي كامنة ويتراجع عفويا بدون معالجة. ومع ذلك يرتبط فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة مع معظم الآفات ما قبل السرطانية وسرطان عنق الرحم.

هناك فترة 10 أعوام بين الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري عالية المخاطر وتشخيص سرطان الغازي. ; فالتطور البطيء للآفات السابقة لتسرطن يمكن الكشف عنها قبل المرحلة الغازية عن طريق مسح خلايا عنق الرحم الذي يصنف الآفات وفقا لنظام المصطلحات من بيتشدا 2001. وتؤكد كلا من الدراسة النسيجية: بالخزعة الجراحية تحت منظار المهبل والعينة الجراحية لتشخيص الآفة السرطانية التي تسمى الأورام الظهارية داخل عنق الرحم الرتبة 2 و 3 هي الآفات الوحيدة التي لديها القدرة على التطور إلى سرطان الحرشفية الغازية. ونتائج علاجهم تؤدي إلى الشفاء دون التعرض لخطر الانتشار.

الكلمات المفتاحية : سرطان عنق الرحم الأورام داخل الظهاري - فيروس الورم الحليمي البشري – مسح خلايا عنق الرحم - الاختبار - التشخيص

REMERCIEMENT

Tout d'abord, On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté donné pour mener à bien ce modeste travail.

Mes remerciements S'adressent à notre encadreur Mm Benhizia H, pour ses conseils, son aide précieuse ; son soutien et son enthousiasme tout au long de l'élaboration de ce travail.

Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres du jury qui on accepté de juger ce mémoire. Nous avons de la reconnaissance envers :

Mm Satta D, qui nous a fait l'honneur d'être la présidente du jury.

Mm ziada H, pour avoir offert le privilège d'examiner se travail.

On exprime nos vifs remerciements à tous les membres du laboratoire d'anatomopathologie de l'établissement public hospitalier d'el khroub sous la direction du Docteur Ferdi S.

Enfin on remercie tous ceux qu'on a pu côtoyer durant les cinq années d'études, et tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.

Table des matières

Liste des abréviations	I
Liste des tableaux et figures	III
Introduction	1
Chapitre 1. Anatomie de l'utérus	3
1. Définition	4
2. Fonction	4
3. Corps utérin	4
3.1. Endomètre (muqueuse)	5
3.2. Myomètre (muscleuse)	5
4. Isthme	6
5. Col utérin	6
5.1. Zone de l'exocol	6
5.2. Zone de l'endocol	7
5.3. Zone de jonction	7
5.4. Fonction du col de l'utérus	8
Chapitre 2 Cancer du col de l'utérus	9
1. Epidémiologie	10
2. Différents types de cancer du col utérin	11
3. Cause et facteurs de risque	11
3.1. Infection par les Papillomavirus Humains	11
3.2. Virus de l'herpès simplex de type 2	11
3.3. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine	12
3.4. Tabagisme	12
3.5. Contraception orale	12
3.6. Comportement sexuel	12
3.7. Niveau socio-économique	13
3.8. Autres agents cancérogènes	13
4. Papillomavirus et le cancer du col de l'utérus	13
4.1. Structure des papillomavirus	13
4.1.1. Région E (Early)	14
4.1.2. Région L (Late)	15
4.1.3. Région non codante (RNC) ou LCR (long control region)	15
4.2. Classification des HPV selon le pouvoir cancérogène	16
4.3. Cycle virale de papillomavirus (HPV)	16
4.3.1. Pénétration des HPV	16

4.3.2. Réplication des HPV	16
4.4. Mécanisme de carcinogenèse	18
4.4.1. Dérégulation de la prolifération cellulaire	18
4.4.2. Immortalisation cellulaire	20
4.4.3. Transformation cellulaire	21
5. De l'infection par HPV aux lésions précancéreuses et cancéreuses.....	22
5.1. Condylome	22
5.2. Neoplasie intraépithéliales	23
5.3. Progression vers le cancer invasif	23
6. Les symptômes	24
Chapitre 3. Matériel et méthodes.....	25
1. Examen cytopathologique.....	26
1.1. Prélèvement.....	26
1.1.1. Impératifs liés aux patientes	26
1.1.2. Impératifs liés au médecin.....	27
1.1.3 Conditions de prélèvement.....	27
1.2. Etalement sur lame	27
1.3. Fixation	27
1.4. Plaques du transport.....	28
1.5. Enregistrement.....	28
1.6. Coloration.....	30
1.6.1. Etapes de la coloration	30
1.7. Montage	31
2. Examens anatomopathologie	31
2.1. Biopsie	32
2.1.1. Fixation	32
2.1.2. Examen macroscopique et inclusion.....	33
2.1.3. Description de l'automate d'inclusion	33
2.1.4. Coupes et étalement sur lames.....	34
2.1.5. Coloration Hématoxyline- Eosine (HE).....	35
2.1.6. Montage.....	35
Chapitre 4. Résultats et Discussion	36
1. Examen cytologique	37
2. Examens histologiques	41
3. Différentes modalités thérapeutiques	44
3.1. Cryothérapie	44
3.2. Vaporisation laser	44

3.3. Chirurgie	44
3.4. Radiothérapie.....	45
3.5. Chimiothérapie	45
3.6. Radio-chimiothérapie concomitante	45
3.7. Vaccins anti-HPV	46
Conclusion	48
Références Bibliographiques	50
Annexes	56

Liste des abréviations

AGUS: Atypical Glandular cells of Undetermined Significance ou Cellules Glandulaires atypiques à caractère Significatif Indéterminé.

ARNm: Acide RiboNucléique messenger.

ASC-H: Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade.

ASC-US: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance ou Cellules Malpighiennes atypiques à caractère Significatif Indéterminé.

CDK: Cycline Dependent Kinase.

CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia ou Néoplasie Intraepithelial Cervicale.

CIN 1: Néoplasie Intraepithelial Cervicale de grade I ou dysplasie légère.

CIN 2: Néoplasie Intraepithelial Cervicale de grade II.

CIN 3: Néoplasie Intraepithelial Cervicale de grade III.

CIS: Carcinome In Situ.

CKI: inhibiteurs de CDK.

CMH I: Complexe Majeur d'Histocompatibilité classe I.

E6AP: E6 Associated Protein.

FADD: Fas Associated Death Domain.

FAK: Focal Adhésion Kinase.

FCU: Frottis Cervico-Utérin.

FCV: frottis cervico-vaginal.

HAT: histone AcétylTransférase.

HDAC: Histones DésACétylase.

HPV: Human Papillomavirus.

HPV-HR: Human Papillomavirus à Haut Risque.

HPV-BR: Virus du Papillome humain à Bas Risque.

HSIL: High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion ou Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade.

HSV2: Virus de l'Herpès Simplex de type 2.

HTERT: Human TElomérase Reverse Transcriptase.

LCR: Long Control Region.

LSIL: Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion ou Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade.

ORF: Open Reading Frame.

Pap: Papanicolaou

POL: Phase Ouvertes de Lecture.

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine.

XRCC1: X-ray Repair Complementing defective repair in Chinese hamster cells 1.

Liste des tableaux et figures

Figure 1. Présentation de l'anatomie de l'utérus.....	4
Figure 2. Présentation de l'anatomie du col de l'utérus	6
Figure 3. Structure des papillomavirus. A et B: Visualisation des virions en microscopie électronique, C: Structure du virus. D: Génome viral (7904 Pb).....	15
Tableau 1 : Répartition des HPVs à tropismes muqueux selon leur pouvoir oncogène.....	16
Figure 4. Cycle cellulaire des Papillomavirus.	18
Figure 5. Rôle de la protéine E7 dans la prolifération cellulaire	19
Figure 6. Rôle de la protéine E6 dans l'inactivation de p53 et de ses cibles	20
Figure 7. Principales étapes de la carcinogenèse associée à E7 et E6 des HPV haut risque	22
Figure 8. Développement histologique du cancer du col utérin.....	24
Figure 9 . Etapes de coloration papanicolaou (laboratoire de cytologie et l'anatomopathologie de E P H d'el khroub).	29
Figure 11. Etapes de montage.	31
Figure 12. Fixation de la biopsie dans le formol.	32
Figure 13. Examen macroscopique de col utérin.	33
Figure 14. Automate d'inclusion (laboratoire de l'anatomopathologie d'el khroub).	34
Figure 15. Inclusion manuelle du tissu dans un moule de paraffine.	34
Figure 16. Coupage au microtome et étalement sur lames.	34
Figure 17. Les étapes de coloration à l' hématoxyline et à l'éosine.	35
Figure 18. Résultats statistiques des frottis étudiés.	38
Figure 19. Frottis atrophique (OMS.2007).	39
Figure 20. Frottis normale d'une femme en activité génitale (OMS. 2007).....	39
Figure 21. Frottis d'une lésion inflammatoire (Gompel et Koss 1996).	39
Figure 22. Frottis à lésions de bas grade (Gompel et Koss 1996).....	40

Figure 23. Frottis à lésions de haut grade (Gompel et Koss 1996).	41
Figure 24. Frottis de type ASC-US (Gompel et Koss 1996)	41
Figure 25. CIN1 lésion de bas grade, désorganisation architecturale et atypies, mitoses de la tierce inférieure de l'épithélium	42
Figure 26. CIN 2 atypies nucléaires et importantes mitoses.....	42
Figure 27. CIN 3 : désorganisation de la structure de l'épithélium et anomalies cytonucléaires importantes avec mitose typique et atypique dans toute hauteur de l'épithélium	43
Figure 28. Adénocarcinome <i>in situ</i> (AIS).....	43

Introduction

Le cancer du col utérin est une pathologie qui se développe à partir de l'épithélium du col utérin, autrement dit il se développe à partir des cellules initialement normales qui se transforment et se multiplient de façon anarchique à cause d'infections par certains virus de types papillomavirus humains oncogènes sexuellement transmissibles.

Chaque année environ 527 600 nouveaux cas de cancer du col utérin et 2657 00 décès dans le monde, ce qui confère la troisième place en terme d'incidence chez la femme au niveau mondiale. Les femmes qui développent ce cancer sont souvent touchées alors qu'elles sont entre 30 et 50 ans (Ferlay. 2012).

Pour l'Algérie comme les autres pays en développement, le cancer du col de l'utérus présente la deuxième localisation cancéreuse après le cancer du sein avec une incidence de 3000 nouveaux cas enregistrés chaque année (anonyme.2011).

Le diagnostic se fait encore le plus souvent à des stades évolués ce qui rend les résultats thérapeutiques modestes et le coût de la prise en charge élevé. Cependant, il existe un moyen de dépistage de ce cancer, simple, non douloureux et peu coûteux dont l'efficacité a été prouvée, il s'agit du frottis cervico-vaginal (FCV) qui peut être réalisé par tous les médecins.

La découverte d'anomalies au frottis cervico-vaginale conduit à une démarche de surveillance (répétitions de frottis 3 mois jusqu'à une année pour chercher les types d'HPV) ou de diagnostic par biopsie sous colposcopie. Les techniques de l'examen anatomopathologique utilisées sont fondées sur deux colorations spécifiques qui sont; Papanicolaou et Hématoxyline-Eosine (HE).

Le mémoire est structuré de la façon suivante:

- un premier chapitre présente l'anatomie de l'utérus, suivi par un deuxième chapitre qui décrit le cancer du col de l'utérus et ses différentes causes. Les deux chapitres restants concernent notre stage d'étude, où il est décrit les examens pathologiques et les résultats obtenus pendant le stage.

L'objectif principal de notre étude est de présenter les aspects cyto-histologiques de lésions du col utérin, et d'évaluer la fiabilité (qualité) des frottis cervico-vaginaux réalisés.



Chapitre 1.

Anatomie de l'utérus

1. Définition

L'utérus est un organe en forme de poire avec une paroi musculaire épaisse, d'une longueur de 7cm, d'une largeur de 4cm pour l'extrémité supérieure et d'une profondeur de 2,5cm (Fawcett et Jensch 2002). Il est situé entre la vessie et le rectum et au-dessus du vagin. En position normale, il est antéversé et antéfléchi. Cet organe est composé d'une portion dilatée, le corps, dont la partie la plus haute forme le fond utérin, et d'une partie cylindrique (l'isthme) en continuité avec le col utérin, qui s'ouvre dans le vagin. Il reçoit latéralement les deux trompes de Fallope (Siffroi et Dadoune. 1990) (Figure1).

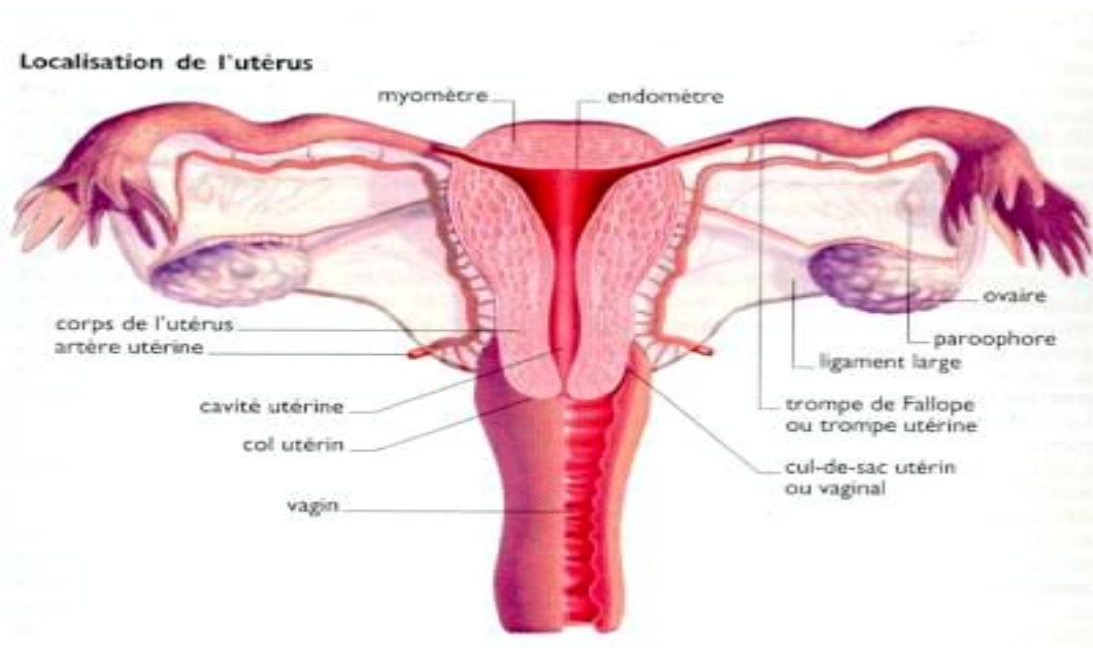


Figure 1. Présentation de l'anatomie de l'utérus (INCa. 2011)

2. Fonction

L'utérus est destiné à recevoir l'œuf fécondé, à en assurer la fixation (nidation) puis le développement au cours de la gestation et enfin à réaliser l'expulsion du nouveau né au cours de l'accouchement (Grignon 1996).

3. Corps utérin

Il est composé d'une musculature puissante dont la cavité utérine est recouverte de la muqueuse utérine (endomètre). Pendant la grossesse, le corps de l'utérus sert de « réceptacle » pour l'œuf et participe à la formation du placenta qui assure l'alimentation du fœtus (Grignon 1996).

3.1. Endomètre (muqueuse)

La muqueuse utérine, généralement appelée endomètre, est revêtue d'un épithélium qui repose sur un chorion peuplé de glandes soumises (au long de la vie génitale) à des modifications cycliques. Il est composé des zones suivantes:

- une zone basale (ou profonde) dont la structure ne change pratiquement pas au cours du cycle,
- une zone fonctionnelle (ou spongieuse) qui est au contraire le siège d'importantes modifications cycliques,
- une zone superficielle (ou compacte) qui correspond à l'épithélium et à la partie haute superficielle du chorion.

L'endomètre se prépare à chaque cycle à la nidation de l'œuf (Grignon. 1996). Si aucun ovule n'est fécondé, la plus grande partie de l'épaisseur de l'endomètre se détache et s'accompagne par un écoulement de sang provenant de ses vaisseaux. Les produits de ces changements dégénératifs apparaissent sous la forme d'un écoulement vaginal sanglant, le flux menstruel, qui se poursuit pendant 3 à 5 jours (Fawcett et Jensch. 2002).

3.2. Myomètre (muscleuse)

La muscleuse est plus souvent désignée sous le nom de myomètre, elle a une épaisseur de 1,25cm et présente plusieurs assises complexes qui sont schématiquement présentées par les éléments suivants:

- le paléo-ou archimyométium constitué d'une couche longitudinale interne et d'une circulaire externe située immédiatement en dehors de l'endomètre,
- le néomyométium, plexiforme, qui compose la quasi-totalité du muscle utérin ou myomètre. Cette assise contient en son milieu une couche plus lâche avec des vaisseaux assemblés dans une atmosphère conjonctive le stratum vasculosum,
- le para ou périmyométrium est présenté par une couche profonde, circulaire, peu importante et une couche externe longitudinale (Grignon. 1996).

3.3. Adventice

L'adventice, formé de tissu conjonctif dense, est revêtue sur la plus grande partie de son étendue par la séreuse péritonéale (Grignon. 1996) (Figure 2).

4. Isthme

L'isthme est une partie plus étroite située sous le corps et possède une muqueuse semblable mais beaucoup plus mince que celle du corps (Grignon. 1996) (Figure 2).

5. Col utérin

Le col de l'utérus mesure généralement 3cm de long et il est surtout composé de tissu conjonctif et de muscle. Il est divisé en 3 parties : exocol, endocol et la zone de jonction (Figure 2).

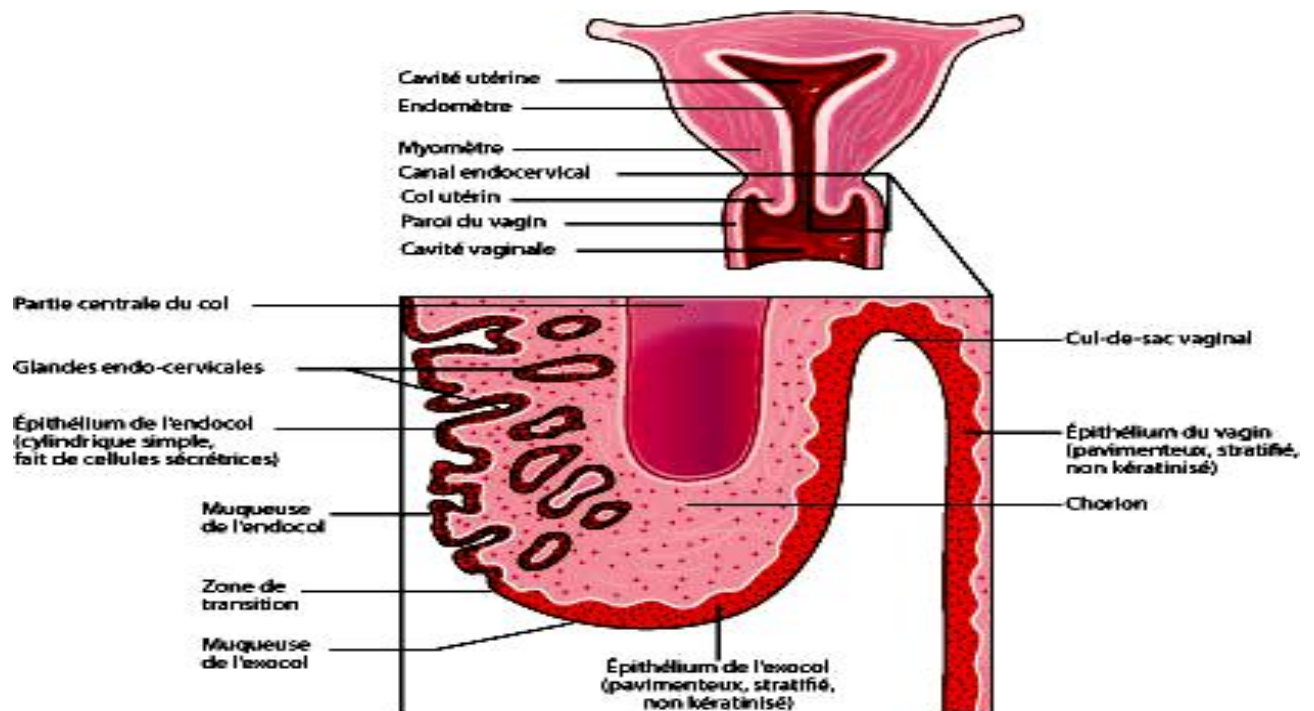


Figure 2. Présentation de l'anatomie du col de l'utérus (INCa. 2011).

5.1. Zone de l'exocol

Cette zone représente la portion du col qui s'étend à l'extérieur de l'orifice externe et visible lors d'un examen clinique. Elle est revêtue d'un épithélium malpighien (épithélium pavimenteux stratifiés) non kératinisé, cet épithélium se compose de quatre couches cellulaires:

- la couche inférieure basale (CB), constituée d'une seule assise de cellules rondes, est fixée à la membrane basale qui sépare l'épithélium du stroma fibromusculaire sous-jacent,
- la couche parabasale (CPB): 2 à 3 assises de cellules rondes à cytoplasme plus abondant,

- la couche intermédiaire (CI): 5 à 10 assises de cellules à cytoplasme de forme ovulaire puis polygonale,
- la couche superficielle (CS): 3 à 4 couches de cellules aplaties dites pavimenteuses, à noyau pycnotique.

Cet épithélium est identique et en continuité avec l'épithélium de revêtement du vagin. L'exocol comporte à sa partie centrale l'orifice externe (Gompel et Koss 1996).

5.2. Zone de l'endocol

Elle représente la portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe et non visible spontanément lors de l'examen clinique. Cette zone est revêtue d'un épithélium (cylindrique) glandulaire constitué d'une seule couche de cellules hautes reposant sur la membrane basale. Cette couche est composée de cellules à mucus et de cellules ciliées entre lesquelles s'intercalent par place des cellules subcylindriques dites « cellules de réserve ». Elles peuvent se différencier en éléments cylindriques ou en cellules malpighiennes. Cet épithélium met en relation la cavité utérine avec le vagin. L'endocol s'étend de l'orifice interne à l'orifice externe (Gompel et Koss 1996).

5.3. Zone de jonction

C'est la zone de transition pavimento-cylindrique et correspond à la frontière entre ces deux épithéliums. Cette transition se fait de manière abrupte et se situe à l'orifice externe. Durant la période d'activité génitale, sous l'influence de facteurs hormonaux, il y a une tendance physiologique à l'éversion de l'épithélium glandulaire. Cette zone éversée va subir une métaplasie malpighienne, c'est-à-dire un remplacement de l'épithélium cylindrique glandulaire par un épithélium malpighien d'architecture normale. On lui donne aussi le nom de « zone de transformation », puisque les grandes cellules cylindriques se transforment constamment en cellules plates et écailleuses, en particulier à la puberté et en période de procréation. C'est dans cette zone de transformation que les changements précancéreux se produisent et que la plupart des cancers du col utérin prennent naissance (Gompel et Koss. 1996).

5.4. Fonction du col de l'utérus

Grâce aux glandes de sa muqueuse, le col de l'utérus sécrète en permanence un mucus appelé glaire cervicale. Celle-ci permet la lubrification du vagin et constitue une barrière de protection de l'utérus contre les infections. La glaire cervicale a par ailleurs un rôle primordial dans la reproduction. Pendant une grande partie du cycle menstruel de la femme, elle est épaisse et bloque le passage des spermatozoïdes. Au moment de l'ovulation, elle devient très fluide pour faciliter leur déplacement du vagin vers l'utérus, à la rencontre de l'ovule expulsé par l'ovaire.

Le col de l'utérus joue aussi un rôle important lors de la grossesse et de l'accouchement. Pendant la grossesse, il est contracté pour maintenir le fœtus à l'intérieur de l'utérus. Lors de l'accouchement, il s'ouvre (on dit qu'il se dilate) pour permettre le passage du bébé (INCa. 2011).



Chapitre 2

Cancer du col de l'utérus

1. Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est une maladie des cellules de la muqueuse du col de l'utérus, autrement dit du tissu qui le recouvre. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique. Cette transformation, d'origine infectieuse à évolution lente, met en moyenne entre 10 à 15 ans à se développer après une infection par certains papillomavirus humaine oncogène sexuellement transmissible (Has. 2010).

Il y avait environ 527 600 nouveaux cas de cancer du col utérin et 265 700 décès dans le monde en 2012. Il est le deuxième cancer le plus souvent diagnostiqué et la troisième principale cause du décès par cancer chez les femmes dans les pays moins développés. Cette maladie présente les taux d'incidence les plus élevés en Afrique subsaharienne, en Amérique latine, dans les Caraïbes et en Mélanésie. Cependant, elle est la plus faible en Asie de l'Ouest, en Australie, en Nouvelle-Zélande et l'Amérique du Nord. Près de 90% des décès par cancer du col utérin est produit dans les pays les moins développés : 60 100 décès en Afrique, 28 600 en Amérique latine et dans les Caraïbes, et 144 400 en Asie. L'Inde, le deuxième pays le plus peuplé du monde, a représenté avec 67 500 décès un pourcentage de 25% des décès par cancer du col utérin (Ferlay *et al.* 2012).

En Algérie, le cancer du col de l'utérus arrive en deuxième position après celui du sein en matière de prévalence. Ce constat est la triste conclusion à laquelle sont parvenus les participants à la journée de formation continue sur cette maladie, organisée à Alger par la Société Algérienne d'Oncologie Médicale (SAOM). D'après le Dr Boudriche, exerçant à l'hôpital de Zéralda, « Quatre femmes décèdent chaque jour dans notre pays du cancer du col de l'utérus ». Il a ajouté que 3 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année. Selon d'autres sources, la prévalence de ce cancer féminin serait de 9 algériennes sur 100 000, soit 1 600 nouveaux cas par an. Dans une étude publiée en 2010 dans une revue internationale spécialisée sur le cancer, l'Algérie figure parmi les pays à prévalence moyenne du cancer du col de l'utérus. Les oncologues et gynécologues s'accordent toutefois à dire que 80 à 90% des cas consultent à un stade très avancé de la pathologie" (Anonyme. 2011).

2. Différents types de cancer du col utérin

On distingue trois types de cancer (Segondy .2013)

- 80 à 90% sont des carcinomes épidermoïdes développés à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol,
- 10 à 20% sont des adénocarcinomes développés à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre le canal endocervical,
- d'autres formes histologiques très rares telles que sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires.

3. Cause et facteurs de risque

De nombreux facteurs exogènes et endogènes jouent un rôle dans les étapes d'initiation, de promotion, et de progression tumorale (Denis *et al.* 2008). Ces différents facteurs sont présentés dans les paragraphes ci-dessous.

3.1. Infection par les Papillomavirus Humains

Les papillomavirus sont la cause principale dans le cancer du col de l'utérus, Il existe plus de 100 types de Papillomavirus Humains (HPV). Certains types ont un tropisme cutané et sont responsables de lésions cutanées bénignes (verrues) beaucoup plus rarement malignes, alors que d'autres types ont un tropisme muqueux et se localisent essentiellement au niveau des muqueuses anogénitales. Les HPV à tropisme muqueux se subdivisent en HPV à bas risque et à haut risque.

La persistance de l'infection à HPV indispensable au développement des lésions précancéreuses puis cancéreuses est favorisée par l'immunodépression.

3.2. Virus de l'herpès simplex de type 2

Le rôle du Virus de l'Herpès Simplex de type 2 (HSV 2) dans la genèse du cancer cervical a été suggéré par la présence de taux élevés d'anticorps anti HSV 2 chez des femmes atteintes d'un carcinome cervical in situ ou invasif et par la mise en évidence du génome viral dans les cellules cancéreuses. Ces cellules transformées en culture par HSV 2 produisent des tumeurs après inoculation chez l'animal (Elgin. 1982).

Ces constatations ne sont pas confirmées par tous les auteurs. Le HSV2 joue un rôle de cofacteur cancérigène à côté d'autres agents notamment le papillomavirus (Chen *et al.* 1994).

3.3. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Chez les sujets infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), le risque d'infection par HPV est possible et corrélé à une augmentation du potentiel oncogène. Les femmes infectées par VIH sont plus facilement infectées par des types de HPV à risque élevé et risquent d'avantage de redévelopper des lésions précancéreux et de les développer plus rapidement que les femmes séronégatives au VIH dans la même catégorie d'âge (De sanjose et Palefsky 2002).

3.4. Tabagisme

Le tabagisme est un facteur environnemental qui peut affecter le risque de cancer. Des études montrent que les fumeuses ont un risque deux fois supérieure aux non fumeuses (Castellsagué *et al.* 2002).

3.5. Contraception orale

La contraception est aussi considérée comme un facteur potentiel du développement de cancer du col utérin, il semble bien que les oestrogostatifs et la depomédoxyprogesterone, après correction des facteurs sexuels, augmentent le risque tout au moins chez les femmes qui les utilisent depuis plus de 5 ans (Laaredj. 2006).

Le risque de cancer augmente avec la durée de prise de contraceptifs oraux : l'augmentation est de 10% pour une utilisation de moins de 5ans, de 60% pour une utilisation de 5 à 9 ans, de 100% pour une utilisation de 10 ans et plus (Belot *et al.* 2008). D'autre part, les femmes sous contraception orale utilisent moins fréquemment les protections mécaniques ce qui augmente le risque de contamination par HPV.

3.6. Comportement sexuel

L'âge au premier rapport sexuel et le nombre des partenaires sont des facteurs déterminants de l'infection à HPV. Le risque de développer un cancer du col est trois fois plus important chez les femmes ayant dix partenaires différents, par rapport à celles ayant un seul partenaire (kokotek. 2001).

3.7. Niveau socio-économique

Il est universellement reconnu que le cancer invasif du col utérin touche préférentiellement les femmes de bas niveau socio-économique, du fait de leur revenu limité, d'une hygiène défectueuse et de l'absence des comportements préventifs (Munoz et Bosch. 2003).

3.8. Autres agents cancérigènes

Le cytomégalovirus est impliqué à un moindre degré que l'herpès virus et le papillomavirus dans la carcinogenèse cervicale, il est aussi transmis par voie sexuelle. (Pasca *et al.* 1975)

Le rôle de chlamydia trachomatis est suggéré par la présence d'anticorps anti chlamydia chez les femmes porteuses d'un néoplasie cervical (schachter *et al.* 1982). Les lésions cytologiques attribuées à chlamydia sont plus fréquentes chez les femmes souffrant d'une lésion intraépithéliale malpighienne (dysplasie, Neoplasie Intraépithéliale Cervicale (CIN)) que chez les femmes d'un groupe témoin. (Allerding *et al.* 1985).

Le rôle de spermatozoïde a été évoqué dans plusieurs travaux. Ces spermatozoïdes pouvaient pénétrer dans les cellules endocervicales en modifiant le génome et induire des transformations cellulaires néoplasiques. Bendich *et al.* (1968), ont observé in vitro la pénétration des spermatozoïdes dans des cellules en culture et la modification de leur génome.

Le rôle du smegma a été également évoqué mais n'a jamais été éclairci (Terris *et al.* 1973).

4. Papillomavirus et le cancer du col de l'utérus

4.1. Structure des papillomavirus

Du latin papilla diminutif de papula signifiant bouton et du suffixe grec ome désignant le caractère tumorale, sont des virus appartenant à la famille des Papillomaviridae, très anciens et extrêmement stables, de petite taille de 45 à 55 nm de diamètre non enveloppés dont la capacité est composé de 72 capsomères qui s'organisent en une symétrie icosaédrique (Figure 3). Leur génome est constitué d'un ADN bicaténaire circulaire d'environ 8000 paires de base, les séquences codant les protéines virales sont situées sur un seul brin d'ADN en phases

ouvertes de lecture (POL) ou ORF (Open Reading Frame) qui se chevauche (Mougin *et al.* 2008). Le génome est divisé en trois régions (Figure 3).

4.1.1. Région E (Early)

Cette région code les protéines précoces E1 à E8 dont la description est la suivante:

- la protéine E1 est la mieux conservée des protéines virales. Elle possède une fonction hélicase et une activité ATPase essentielle à la réplication de l'ADN viral (Yang *et al.* 1993),
- la protéine E2, bien conservée entre les différents papillomavirus, est un facteur de transcription. Elle intervient à la fois dans la réplication et la modulation de la transcription virale. (Mougin *et al.* 1997),
- la protéine E3 n'est présente que dans de très rares HPV et sa fonction n'est pas connue,
- la protéine E4 est codée par une des régions les plus variables du génome. La principale protéine E4 est traduite par un ARNm E1-E4. Cette protéine, bien que codée par un gène précoce, est exprimée tardivement et en abondance. Son expression précède toutefois celle des protéines de capsid L1 et L2, mais elle a lieu en même temps que l'amplification du génome viral. Puis la protéine E1-E4 est clivée en structures multimériques qui lient les cytokératines et favorisent la destruction du cytosquelette,
- la protéine E5 est une petite protéine hydrophobe, localisée au niveau des systèmes endomembranaires. Elle est surtout exprimée par les HPV haut risque. La plupart des HPV bas risque ne possèdent pas de POL E5 ou de codon d'initiation de la transcription (Schiffman *et al.* 2005). Ses fonctions sont mal connues. La protéine E5 interagit aussi avec la chaîne lourde du CMH I dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi et réduit son expression à la surface de la cellule de 50 % (Ashrafi. *et al.* 2006),
- les protéines E6 et E7 des HPV haut risque sont les seules protéines constamment exprimées dans les cancers du col utérin (Schwarz. *et al.* 1985). Elles sont impliquées dans l'immortalisation et la transformation cellulaires et le maintien du phénotype malin,
- la protéine E6 contient deux domaines en doigt de zinc (quatre motifs Cys-XX- Cys) qui lui permettent d'être dirigée vers le noyau. La principale cible de la protéine E6 des HPV haut risque est la protéine «gardien du génome» p53 qui est dégradée dans le protéasome suite à une ubiquitinylation par l'ubiquitine ligase cellulaire E6AP (E6 associated protein). Cette protéine virale est aussi caractérisée par sa capacité à activer la télomérase (Munger *et al.* 2004),
- la protéine E7 comporte deux régions principales. La région amino-terminale (NH₂) contient deux domaines très conservés CDI et CDII. Ce dernier domaine CDII lie la protéine p105Rb

au niveau des sites spécifiques et les protéines à poche p107 et p130. Il possède aussi un site de phosphorylation par la caséine kinase II (Barbosa *et al.* 1990). La région carboxy-terminale (COOH) contient un domaine en doigt de zinc (deux motifs Cys-X-X-Cys) impliqué dans la dimérisation/multimérisation de la protéine E7 et son activité (Munger *et al.* 2004).

4.1.2. Région L (Late)

La région L code les protéines tardives de capsid L1 et L2:

- la protéine L1 est la protéine majeure de capsid, hautement conservée entre les papillomavirus, elle porte les antigènes spécifiques du genre et certains antigènes spécifiques de type,
- la protéine L2, en association avec la protéine L1, permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsid.

4.1.3. Région non codante (RNC) ou LCR (long control region)

La région non codante de 400 à 1 000 nucléotides, très variable, contient les promoteurs des gènes précoces (P97 pour HPV16 et P105 pour HPV18). En amont des promoteurs, elle comporte des séquences de régulation, de la réplication et de la transcription (Mougin *et al.* 1997).

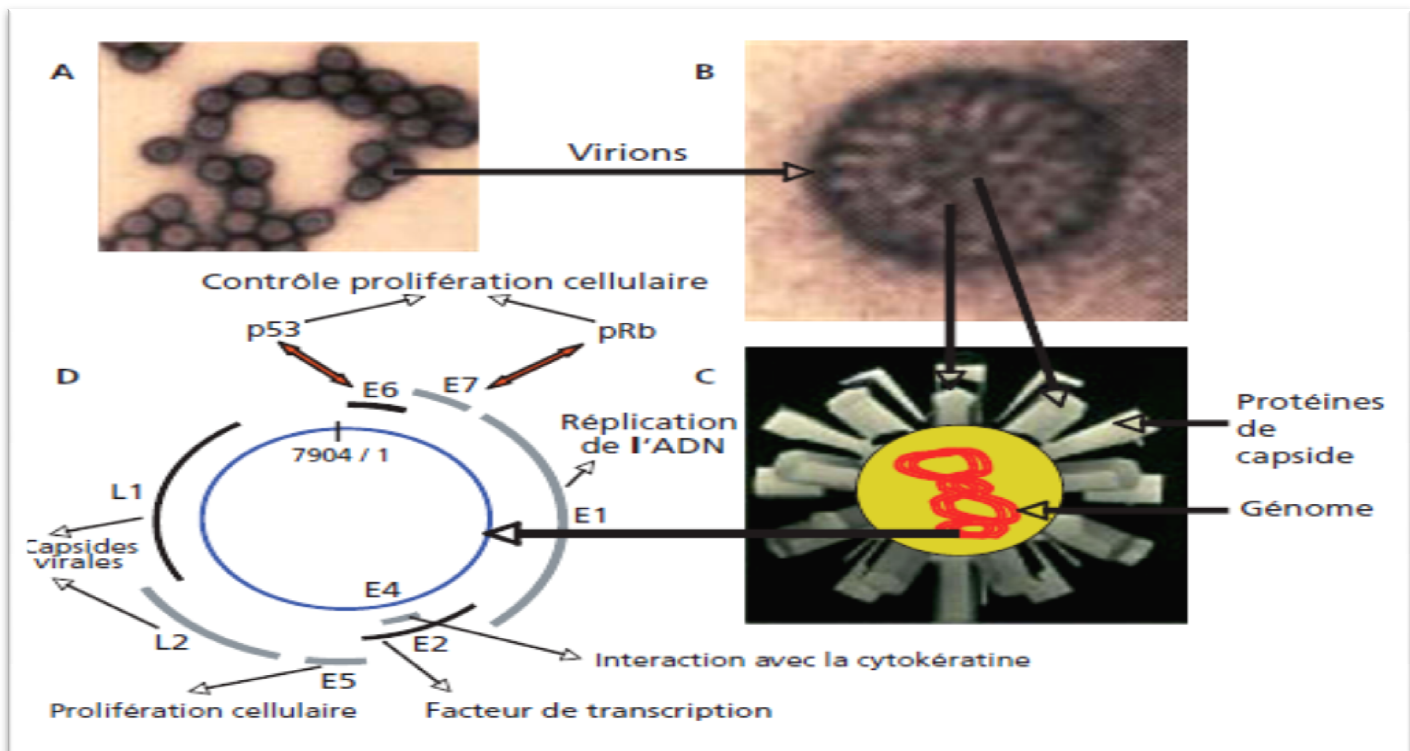


Figure 3. Structure des papillomavirus. A et B: Visualisation des virions en microscopie électronique, C: Structure du virus. D: Génome viral (7904 Pb) (Hantz *et al.* 2005).

4.2. Classification des HPV selon le pouvoir cancérogène

La famille des virus HPV est strictement épithéliotropes et les 130 génotypes classiquement décrits sont classés selon leur niveau de risque oncogène (Tableau 1). Cette classification de l'Agence Internationale de recherche sur le cancer (IARC) permet de distinguer:

- les sous-types à haut risque oncogène (HPV HR) : HPV16, 18, 26,31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73,82, impliqués dans la tumorigenèse de certains carcinomes, en particulier épidermoïdes,
- les sous-types à bas risque oncogène (HPV BR) : HPV6, 11, 40,42, 43, 44, 54, 61, 62, 64,71, 74, 81, 83, 84 qui sont associés à des lésions cutanées ou muqueuses (essentiellement des condylomes ou des verrues),
- le reste des sous-types compose un troisième groupe à risque inconnu (HPV RI) (Badoual 2013).

Tableau 1. Répartition des HPVs à tropismes muqueux selon leur pouvoir oncogène (Segondy 2013).

Classification	Types des HPV
Haut risque	16, 18, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26,53, 66, 68,73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89
Risque indéterminé	30, 32, 34, 62,67, 69, 71, 74, 83, 84, 85, 86, 87, 90

4.3. Cycle virale de papillomavirus (HPV)

4.3.1. Pénétration des HPV

Après transmission par la voie sexuelle, les HPV pénètrent dans les cellules basales de l'épithélium du col utérin à travers une microlésion. L'adsorption des virions sur les cellules se fait par l'intermédiaire des héparanes sulfates et l'entrée dans la cellule se fait par endocytose médiée par les vésicules à clathrine ou par les cavéoles. Après décapsidation, le génome viral est transporté jusqu'au noyau (Bousarghin *et al.* 2003) (Figure 4).

4.3.2. Réplication des HPV

Le cycle viral complet est étroitement dépendant de la différenciation des cellules épithéliales. Au cours d'une première phase, seules les protéines précoces sont exprimées et

permettent la réplication de l'ADN viral dans les cellules basales et supra-basales. Dans les cellules basales en cycle, la réplication a lieu au cours de la phase S et nécessite l'action des protéines virales E1 et E2 et des protéines cellulaires. Le génome viral se multiplie sous forme d'épisomes à raison de 50 à 100 copies par cellule. Les cellules filles migrent ensuite vers la couche supra-basale et amorcent le programme de différenciation.

Des kératinocytes normaux non infectés par HPV ne sont plus en cycle après avoir quitté la couche basale, alors que des cellules infectées par HPV entrent à nouveau en cycle pour permettre la poursuite de la réplication de l'ADN viral. Ce phénomène est essentiellement dû à la protéine E7 qui lie et inactive les protéines à poche de la famille pRb (p105Rb, p107 et p130). Ces protéines libèrent les complexes E2F/DP, indépendamment des complexes CDK/cycline.

Les facteurs de transcription E2F, en association avec leurs partenaires les protéines^oDP, activent alors l'expression des protéines permettant l'entrée et la progression dans la phase S, bénéfique au cycle viral productif. Dans une seconde phase, l'activation du promoteur tardif permet l'expression des protéines de capsid L1 et L2 mais aussi l'expression d'E1, E4 et E5. La réplication de l'ADN viral qui semble utiliser un mécanisme en « cercle roulant » permet une amplification importante du génome viral. Dans les couches superficielles les plus différenciées, les protéines L1 et L2 vont empaqueter l'ADN viral ; des virions complets sont formés et libérés avec les cellules desquamantes. L'infection virale productive se traduit par un effet cytopathogène caractéristique, la koïlocytose, lié à la réplication extrachromosomique complète du génome viral et à la synthèse de protéines de capsid. Cette infection virale ne suffit pas à induire la conversion maligne des cellules infectées. Des étapes supplémentaires, et en particulier l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte, sont nécessaires. Cette intégration qui concerne uniquement les HPV haut risque comme les HPV16 et 18, fait suite à une rupture de la POL E2 et conduit à la production d'une protéine E2 mutée, délétée, qui n'est plus capable de limiter l'expression des protéines E6 et E7. L'intégration de l'ADN viral est observée dans la plupart des cancers invasifs et dans la grande majorité des lésions de haut grade. Toutefois, elle peut être observée dans des dysplasies légères, suggérant qu'il peut s'agir d'un événement précoce dans le processus de carcinogenèse (Figure 4).

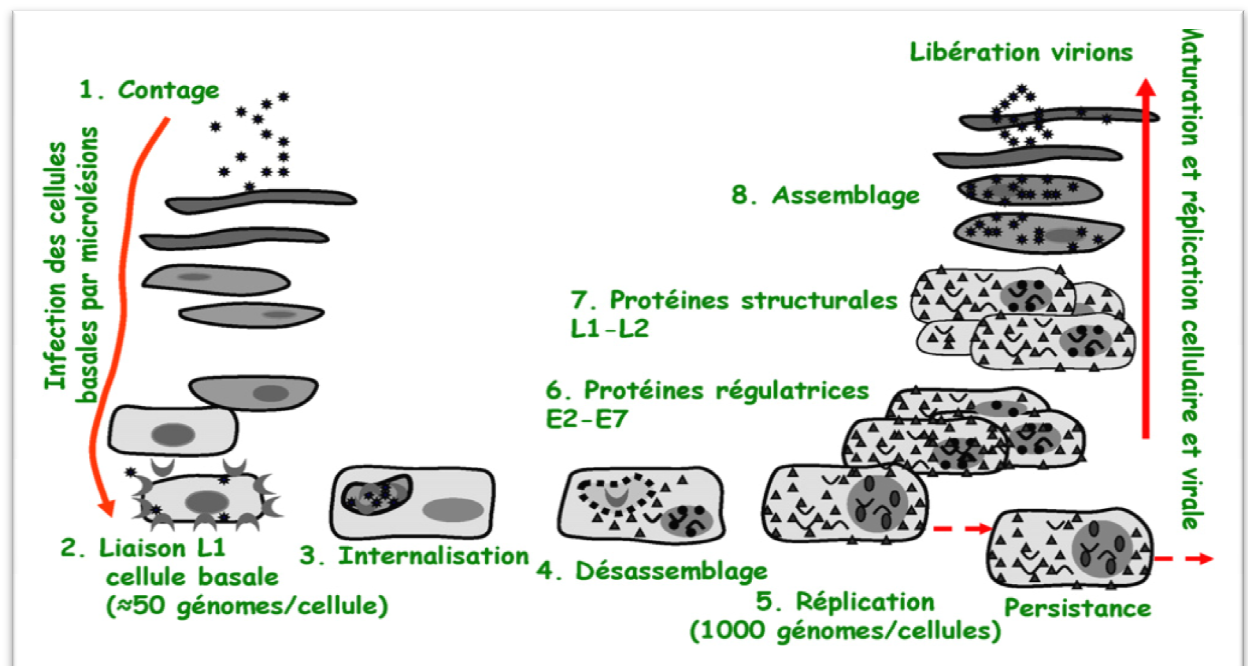


Figure 4. Cycle cellulaire des Papillomavirus (Denis *et al.* 2008).

4.4. Mécanisme de carcinogénèse

La persistance des HPV à haut risque, principal facteur de risque de progression lésionnelle, s'accompagne d'une expression des protéines E6 et E7 qui augmente avec le grade de la lésion (CIN3 > CIN2 > CIN1) (Doorbar 2005). Ces deux protéines virales produites en excès interfèrent avec de nombreuses protéines cellulaires et peuvent provoquer une prolifération accrue, une immortalisation, une instabilité génétique, une croissance cellulaire anormale et une dissémination métastatique.

4.4.1. Dérégulation de la prolifération cellulaire

La protéine E7 des HPV haut risque lie avec une forte affinité la protéine p105Rb et facilite sa dégradation par le protéasome. La protéine E7 est aussi capable de séquestrer la P107 sans toutefois influencer sa stabilité (Munger *et al.* 2004).

Ces interactions de la protéine E7 avec les protéines à poche permettent de détourner la machinerie cellulaire en libérant les facteurs de transcription E2F/DP qui stimulent l'entrée en phase S du cycle cellulaire. La protéine E7 est aussi capable d'activer les complexes cyclines E/CDK2 (impliqués dans le passage du point de restriction R du cycle cellulaire et la phase G1 tardive) et les complexes cyclines A/CDK2 (impliqués dans la transition G1/S et la progression dans S).

Par ailleurs, la protéine E7 est capable de lier et d'inactiver les CKI (inhibiteurs de CDK) p21Cip1 et p27Kip1, qui ne peuvent plus inhiber l'activité des complexes cycline/CDK. Enfin, E7 s'associe avec les protéines HDAC (histones désacétylase) qui sont normalement liées à pRb. Il s'ensuit une inactivation des HDAC, ce qui permet alors l'acétylation des histones, conduisant à une déstabilisation de la structure nucléosomale et à un remodelage de la chromatine favorable à la transcription génique (Figure 5).

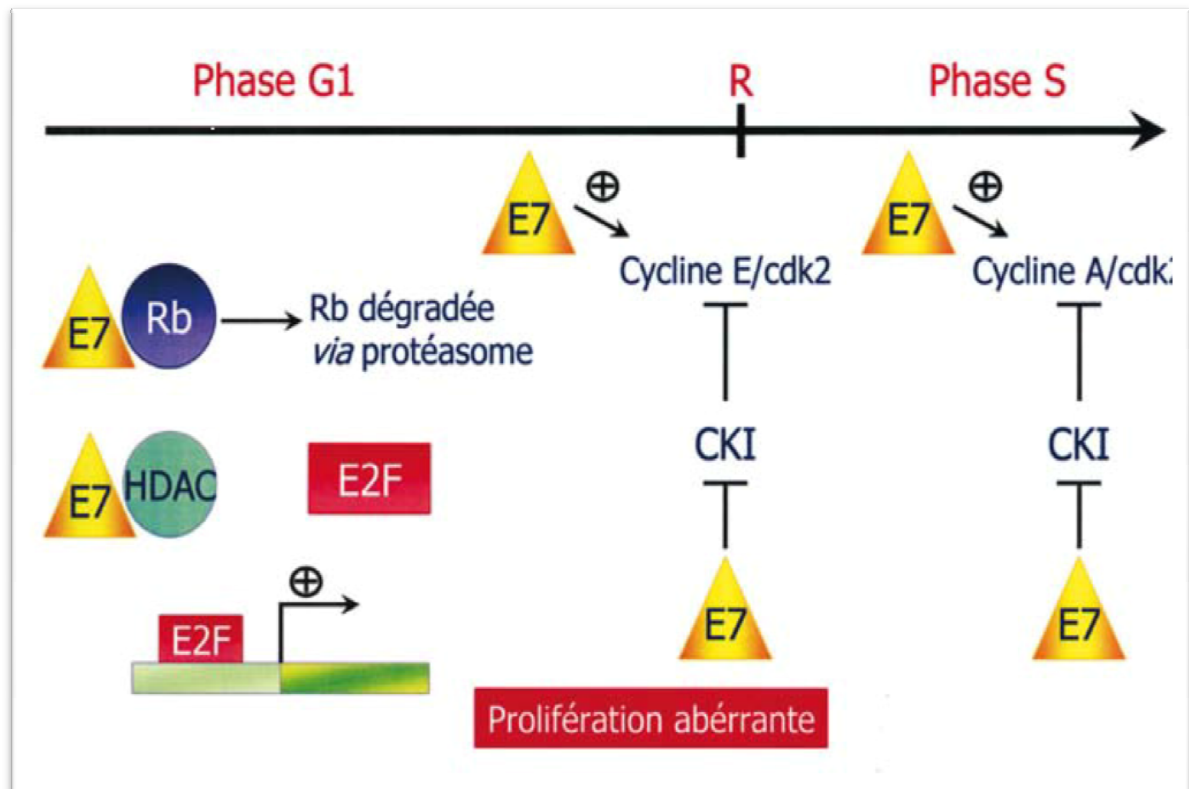


Figure 5. Rôle de la protéine E7 dans la prolifération cellulaire (Mougin *et al.* 2008).

Par ailleurs, E7 d'HPV16 s'associe avec des Co-activateurs à activité Histone AcétylTransférase (HAT), p300, CBP (CREB binding protein) et p/CAF (Facteur Associé à p300/CBP), qui contribuent à l'activation de la transcription médiée par E2F (Frolov et Dyson. 2004). Il s'ensuit une prolifération aberrante.

La réactivation de la réplication de l'ADN cellulaire dans une cellule en cours de différenciation constitue un stress pour la cellule qui tente de réagir en activant l'expression de la protéine p53, afin d'induire l'apoptose mais la protéine E6 des HPV haut risque en particulier va lier avec une forte affinité la protéine p53 et favorise son hydrolyse dans le protéasome. La dégradation de p53 a de multiples conséquences sur la vie de la cellule. La division cellulaire va se poursuivre car l'expression des protéines cibles de p53, impliquées dans l'arrêt en G1 (comme la p21Cip1) ou induisant l'apoptose (comme Bax et Bak), est réprimée. D'autres travaux ont montré que la protéine E6 d'HPV16 peut inhiber l'apoptose

par un second mécanisme. En effet, E6 induit la dégradation de FADD (Fas Associated Death Domain), un domaine de mort impliqué dans la transduction du signal Fas (Filippova *et al.* 2004) et la voie extrinsèque de l'apoptose. Par ailleurs, les lésions de l'ADN ne sont plus réparées car les enzymes de réparation ne sont plus exprimées. Les mutations vont s'accumuler. Il s'ensuit une prolifération accrue (Figure 6).

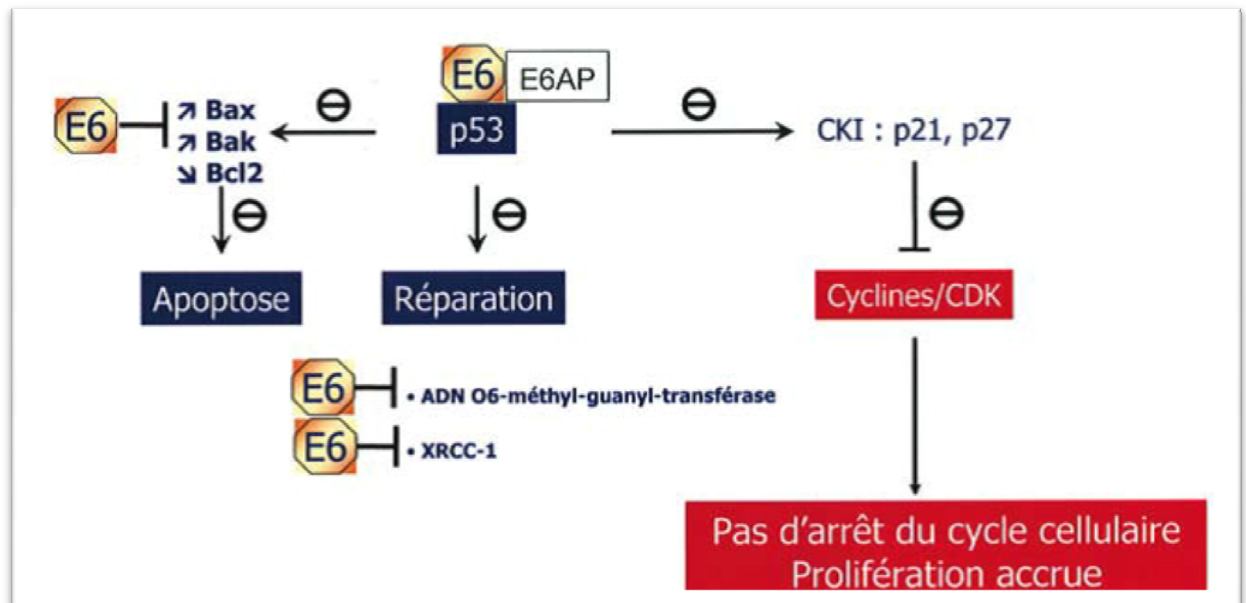


Figure 6. Rôle de la protéine E6 dans l'inactivation de p53 et de ses cibles (Mougin *et al.* 2008).

4.4.2. Immortalisation cellulaire

Les télomères consistent en des répétitions TTAGGG localisées aux extrémités des chromosomes. Dans une cellule somatique, l'activité télomérase est faible, voire inexistante et les télomères sont raccourcis à chaque division cellulaire pour atteindre une taille critique qui conduit à la sénescence répliquative. En revanche, dans la plupart des tumeurs, les télomères sont maintenus. La protéine E6 des HPV haut risque, en association avec la protéine E6AP, est capable d'activer la télomérase en augmentant l'expression de la sous-unité catalytique de cette enzyme (hTERT : human TELomérase Reverse Transcriptase). Ceci permet le maintien de la longueur des télomères au cours des divisions successives (Munger *et al.* 2004). L'activation de cette enzyme, qui nécessite la protéine Myc (Oh *et al.* 2001), est une étape importante dans l'immortalisation qui prédispose à l'infection chronique à HPV et à la transformation cellulaire.

4.4.3. Transformation cellulaire

La protéine E6 des HPV haut risque lie et déstabilise l'enzyme ADNO(6)-méthylguanine méthyltransférase impliqué dans le processus d'excision/réparation des bases. Elle inhibe aussi l'activité de la protéine XRCC1 (X-ray Repair Complementing defective repair in Chinese hamster cells 1) impliquée dans la réparation des cassures simple brin. Les anomalies de réparation de l'ADN qui en résultent favorisent l'instabilité génétique.

La protéine E7 contribue, elle aussi, à l'instabilité génétique en favorisant la synthèse anormale des centrioles avec pour conséquence une ségrégation anormale des chromosomes qui se traduit par une aneuploïdie (Duensing, Munger. 2002). De plus, la protéine E7 active des gènes mitotiques comme Plk (Polo-like kinase) et Aurora qui contribuent à l'induction de cette instabilité génomique (Thierry *et al.* 1995). Les cellules génétiquement instables accumulent des mutations supplémentaires favorisant la transformation cellulaire.

L'établissement et le maintien de la polarité des cellules épithéliales dépendent de complexes protéiques comprenant des molécules de surface, des protéines cytoplasmiques et des enzymes connectés au cytosquelette d'actine. Lors de la transformation cellulaire, ces complexes sont déstabilisés, conduisant à une modification de l'architecture cellulaire et tissulaire. Il s'ensuit une perte des contacts intercellulaires par les jonctions serrées (mais aussi les jonctions adhérentes) et une perte de la polarité cellulaire. La disparition de ces jonctions peut ultérieurement favoriser la migration cellulaire et la dissémination métastatique.

L'adhérence de la cellule épithéliale à la matrice extracellulaire se fait entre autre par des complexes d'adhérence focale. Ces structures sont composées de très nombreuses protéines qui sont des cibles privilégiées de la protéine E6 des HPV haut risque qui favorise leur dégradation et par conséquent, altère la cytoarchitecture.

Il a été montré par ailleurs que la protéine FAK (Focal Adhésion Kinase) est activée dans des cellules immortalisées par E6/E7 d'HPV18 et la phosphorylation de son substrat la paxilline est très augmentée, suggérant que la voie de signalisation FAK peut être impliquée dans la carcinogenèse du col utérin (McCormack *et al.* 1997) (Figure 7).

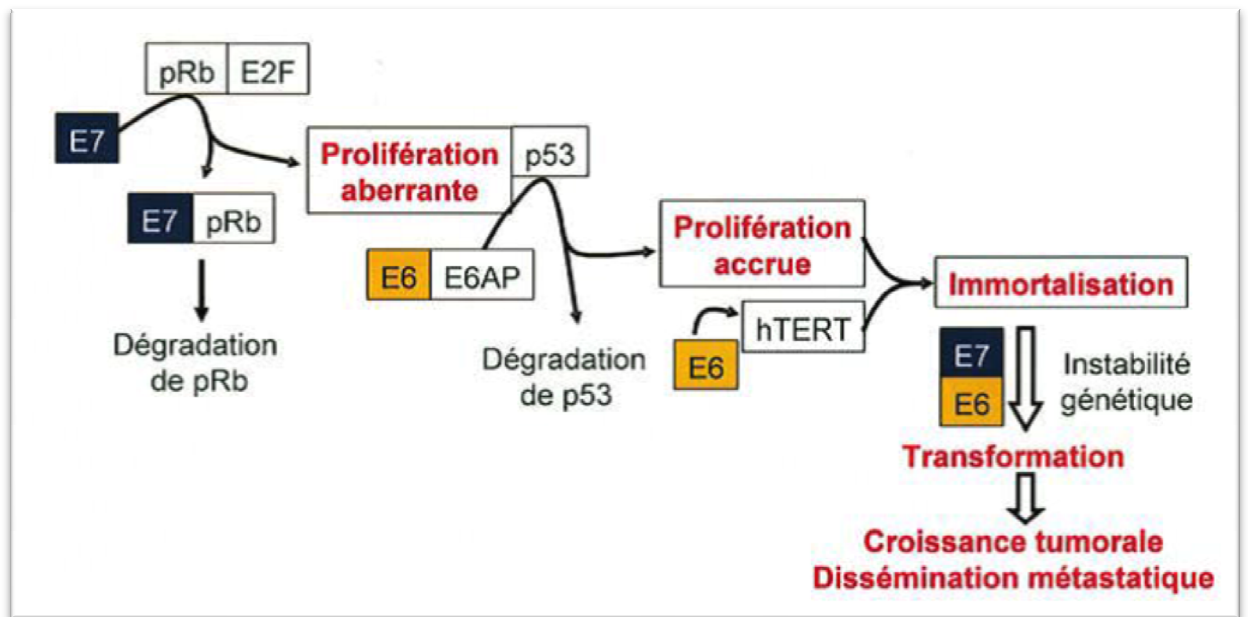


Figure 7. Principales étapes de la carcinogénèse associée à E7 et E6 des HPV haut risque (Mougin *et al.* 2008).

5. De l'infection par HPV aux lésions précancéreuses et cancéreuses

Les lésions précancéreuses correspondent à des modifications des cellules de l'épithélium de la zone de jonction ou zone de jonction cylindro-malpighienne ou squamo cylindrique. Elles laissent donc une fenêtre d'opportunité importante pour la prévention de ce cancer. Dans la suite de la présentation, différents types de lésions sont présentés (Figure 8).

5.1. Condylome

Les lésions bénignes ou condylomes sont associées à des HPV à bas risque car à quelques exceptions près, on ne détecte pas ces HPV dans les cancers du col. Ils correspondent aux types 6, 11, 42, 43 et 44. Ces lésions sont le plus souvent acuminées et parfois planes, et sont alors diagnostiquées par le frottis cervical et confirmées par la biopsie sous colposcopie. Elles sont caractérisées par une acanthose de l'épithélium épidermoïdes sans modification des couches basales qui restent bien organisées. On note pourtant la présence d'atypies nucléaires et de mitoses anormales. La koïlocytose en surface est souvent associée à une parakeratose. La papillomatose est plus ou moins prononcée en fonction de la lésion si elle est plane ou acuminée. Malgré la fréquente aneuploïdie des cellules, ces lésions ne doivent pas être considérées comme cancéreuses bien qu'elles comportent un facteur de risque.

Ces lésions sont incluses, dans le système de Bethesda, dans les lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade (Gompel et Koss 1996).

5.2. Neoplasie intraépithéliales

Les lésions histologiques précancéreuses sont appelées soit dysplasies (légères, moyenne ou sévères) selon L'OMS, soit néoplasies cervicales intraépithéliales selon la classification de Richart (CIN 1, 2 et 3). La classification cytologique de Bethesda sépare les lésions en deux groupes :

- lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade ou LSIL (Low Squamous Intraepithelial Lesion) comprenant les dysplasies légères ou CIN 1,
- lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade ou HSIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesion) comprenant les dysplasies modérées et sévères (CIN 2 et CIN 3) (Annexe^o1), dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif (Solomon 2002, Munoz *et al.* 2004, IARC 2005 et Hantz *et al.* 2006).

Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57% en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal accompagnant la clairance virale (Duport. 2008) et 2/3 des CIN 3 évoluent vers un cancer invasif dans un délai de 3 à 20 ans si elles restent non traitées (Rampale. 2000).

5.3. Progression vers le cancer invasif

La forme la plus précoce du cancer invasif est histologiquement identifiée comme un carcinome microinvasif ; cancer dont la pénétration dans le stroma cervical sous-jacent ne dépasse pas 5mm de profondeur et de 7mm de largeur (OMS. 2006). Ce stade évolue ensuite vers des lésions plus importantes qui peuvent s'étendre au vagin, aux parois pelviennes, à la vessie, au rectum et aux organes distants. S'il n'est pas traité, le cancer du col évolue de façon tout à fait prévisible et l'issue en sera presque toujours fatale (John *et al.* 2004).

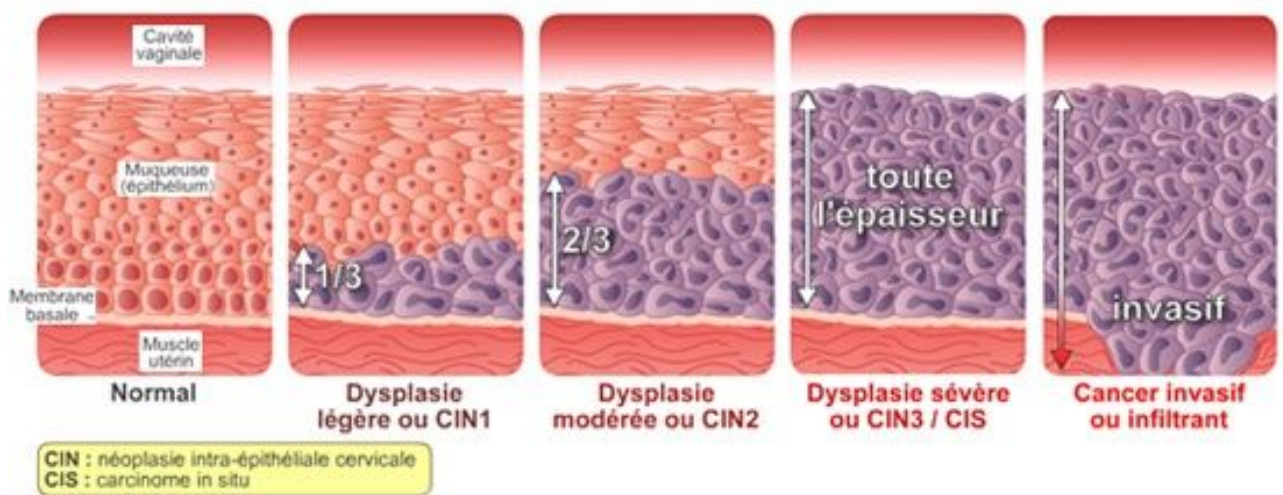


Figure 8. Développement histologique du cancer du col utérin (INCa. 2011).

6. Les symptômes

À un stade précoce, un cancer du col de l'utérus se développe souvent sans provoquer de symptôme particulier. C'est la raison pour laquelle un suivi gynécologique et des frottis réguliers sont indispensables pour détecter de façon précoce le cancer. Certains symptômes peuvent néanmoins apparaître comme:

- des saignements après les rapports sexuels,
- des saignements en dehors des périodes de règles,
- des douleurs pendant les rapports sexuels,
- des pertes blanches,
- des douleurs dans la zone pelvienne, une gêne pour uriner, une tension douloureuse avec une envie pressante et continuelle d'aller à la selle (ténésme),
- des douleurs lombaires.

Ces symptômes ne sont pas spécifiques d'un cancer du col de l'utérus et peuvent avoir d'autres causes. Il est important de les signaler au médecin traitant afin qu'il en détermine l'origine (Ligue suisse contre le cancer. 2010).



Chapitre 3.
Matériel et méthodes

Notre étude a été réalisée en vue de faire le dépistage du cancer du col de l'utérus. Le travail a été réalisé au niveau du laboratoire d'anatomopathologie au niveau de l'Etablissement Public Hospitalier (E P H) d'el khroub de Constantine sur 155 patientes. Les méthodes expérimentales que nous avons utilisées sont l'examen cytologique et les examens anatomopathologiques. Les photographies ont été prises par un microscope optique au grossissement X 40 et X100.

1. Examen cytopathologique

Le Frottis Cervico-Vaginale (FCV) appelé également examen cytopathologique, Il permet d'analyser des cellules, sans organisation architecturale tissulaire. Le frottis a pour but de recueillir des cellules au niveau du cul de sac vaginal postérieur, de l'exocol et de l'endocol.

Durant la période avril- mai, le nombre des patientes qui se sont présentées au laboratoire de l'anapath de E P H d'el khroub pour un examen cytologique du frottis cervico vaginal était de 155 dont l'âge varie entre 25-70 ans. Cet examen passe par plusieurs étapes qui sont:

1.1. Prélèvement

Le prélèvement cytologique au niveau du col utérin est obtenu de façon brossage. Cette méthode est simple, rapide et non douloureuse pour la patiente. En pratique deux frottis suffisent, l'un exocervical se fait idéalement à l'aide de la spatule d'Ayre dont la forme lui permet de se déposer à la surface de l'exocol et de pénétrer dans l'endocol qu'elle balaye par un mouvement de rotation au moins un tour complet et l'autre endocervical consiste en un ramonage fait à l'aide d'un écouvillon ou d'une brosse.

1.1.1. Impératifs liés aux patientes

La réalisation des frottis doit respecter les conditions suivantes:

- le frottis doit être effectué à distance des rapports sexuels (48heures),
- en dehors des périodes menstruelles de toutes thérapeutiques locales ou d'infection,
- pas de toilette avant le frottis cervico-vaginal (Pas toujours facile à respecter).

1.1.2. Impératifs liés au médecin

Comme le prélèvement est réalisé sous le contrôle de la vue, le frottis nécessite un bon éclairage et une bonne exposition par un spéculum introduit sans lubrifiant et avant toute manœuvre intra-vaginale ou toucher.

1.1.3 Conditions de prélèvement

Le FCV peut être exécuté par tout médecin ou sage femme, il est réalisable dans tout cabinet ou centre de santé équipé à cet effet c'est à dire disposant d'une table d'examen gynécologique, d'une source de lumière de spéculum, spatule d'Ayre de l'exocol, de la brosse de l'endocol ou Cytobrush, un fixateur et les lames de verre.

1.2. Etalement sur lame

Les lames de verre utilisées dans des laboratoires de microscope optique, ont une des extrémités dépolie qui sert à écrire au crayon le site de prélèvement. Ces lames ont une épaisseur constante d'environ 1 mm et elles sont de bonne qualité pour éviter qu'elle ne se brise au moindre choc.

L'étalement sur la lame ne se fait pas de n'importe quelle manière, il doit être régulier, avec une bonne épaisseur et rapide pour prévenir le dessèchement. C'est un geste unique, quelque soit le site et l'instrument du prélèvement; ce geste consiste à faire un frottement, sans appuyer, de tout la surface de la spatule ou de la drosse sur une lame de verre propre. Les mouvements irréguliers d'étalement (circonvolutions, va et vient) sont à proscrire, car ils froissent les cellules et sont à l'origine d'artefacts.

1.3. Fixation

Le but de la fixation des frottis est de préserver la morphologie des cellules. La fixation doit suivre immédiatement l'étalement pour éviter la dessiccation qui déforme les cellules et modifie leurs affinités tinctoriales.

Sans se dessaisir de la lame on la nébulise avec un fixateur spécifique à la cytologie. L'agent fixateur ne doit pas être toxique ou volatil et son prix doit être raisonnable. Les atomiseurs contiennent de l'alcool isopropylique et de glycol de polyéthylène qui en séchant, protège les cellules. Le polyéthylène glycol doit être éliminé par un bain d'alcool avant la coloration.

Pendant la fixation, il faut tenir l'atomiseur à environ 30cm de la lame. Plus près, il y a risque de chasser les cellules de la lame et de les léser ou de provoquer des images d'artefact difficiles à interpréter.

1.4. Plaques du transport

Après la fixation, les lames doivent être ramenées dans une enveloppe de carton ou bien de plastique accompagnées de leurs imprimés ou fiche de dépistage (Annexe 2), et ensuite envoyées vers le service d'anatomopathologie pour la coloration qui s'appelle « coloration de Papanicolaou ».

1.5. Enregistrement

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique. Celui-ci sera retranscrit sur les lames, qui seront examinées au microscope après le traitement technique du prélèvement. Chaque prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements remplie par le médecin prescripteur.

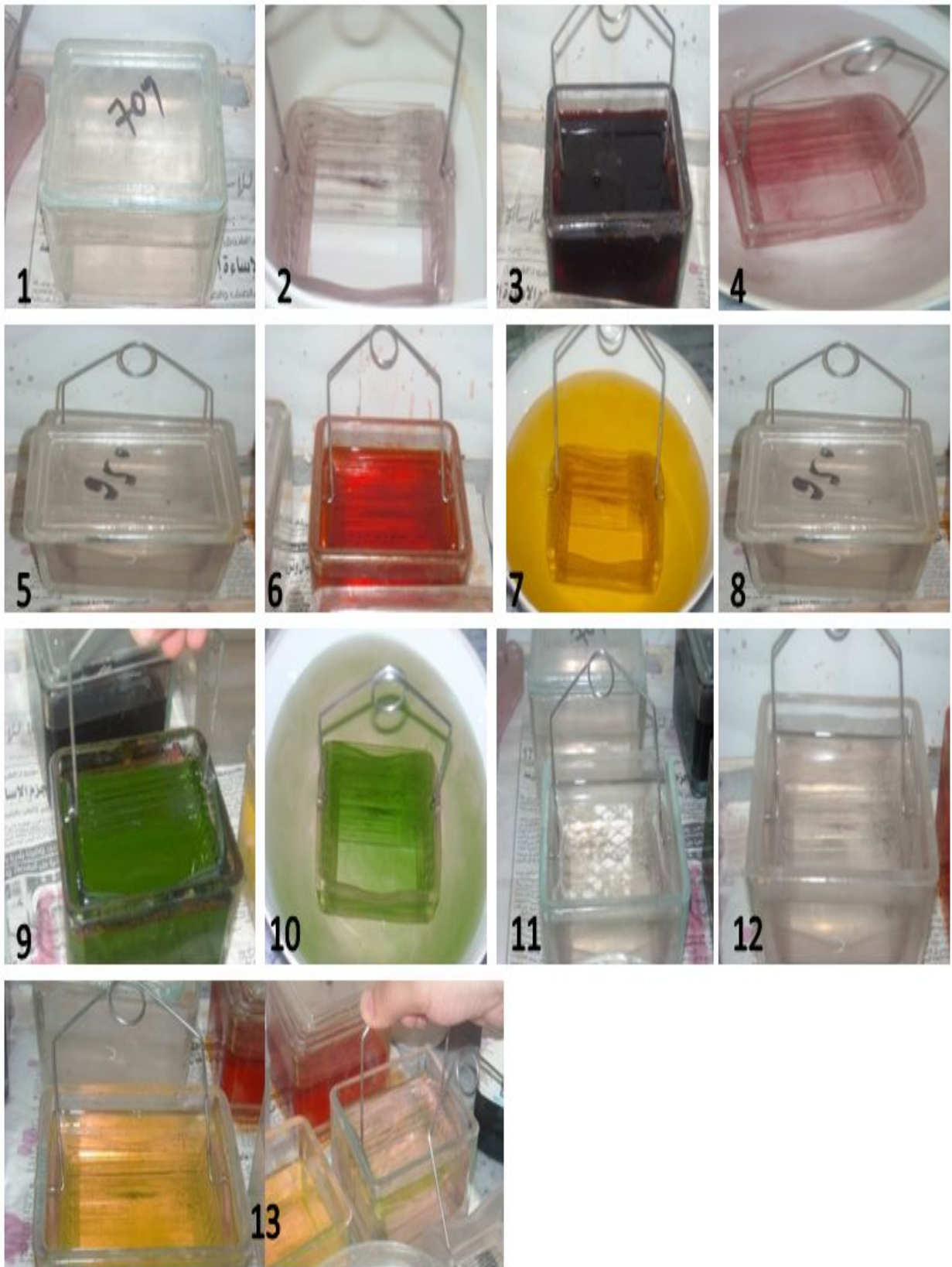


Figure 9. Etapes de coloration papanicolaou (laboratoire de cytologie et l'anatomopathologie de E P H d'el khroub).

1.6. Coloration

Le principal objectif de la coloration est d'obtenir une bonne différenciation nucléaire et cytoplasmique des cellules épithéliales. La coloration du noyau est réalisée par l'hématoxyline de Harris et de cytoplasme par l'éosine et l'orange G-6 qui permet de détecter la présence de kératine.

1.6.1. Etapes de la coloration

La coloration doit suivre les étapes suivantes (Figure 9):

1. Après avoir mis les frottis dans les portes lames, plonger les tous d'abord dans l'Ethanol à 70° pendant 2min,
2. Rincer les lames à l'eau du robinet pendant une durée de 2min,
3. Colorer après par l'hématoxyline de Harris (Pap1) durant 4min,
4. Faire un rinçage après cette coloration dans l'eau pendant 5min,
5. Plonger les lames dans l'éthanol à 95° pendant 2min,
6. Plonger les lames dans Pap 2 qui est l'orange G-6 pendant 2 min,
7. Rinçage à l'eau pendant 5min,
8. Mettre après dans l'éthanol à 95°pendant 2min,
9. Plonger les lames dans Pap 3 (EA50) pendant 4min,
10. Faire un rinçage à l'eau pendant 5min,
11. Rinçage dans un bain de l'éthanol 95° pendant 2min,
12. Immersion dans l'alcool absolu 100° pendant 2min,
13. Finalement passer les lames dans trois bains successifs d'xylène pendant 5min chacun.

1.7. Montage

Le montage consiste à fixer une lamelle de verre sur l'échantillon (lame) à l'aide d'une substance qui s'appelle « l'eukitt ». Après montage on met les frottis dans des plaques selon un ordre et on les introduit dans l'étuve pendant une durée de 24 heures (Figure 10).



Figure 10. Etapes de montage.

2. Examens anatomopathologie

L'examen anatomopathologique consiste à analyser au microscope des cellules ou des tissus prélevés sur un organe; on parle aussi d'examen histopathologique. Cet examen anatomopathologique est souvent abrégé par les professionnels de santé en « examen anapath ». C'est l'examen anatomopathologique qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic de cancer. On parle de preuve histologique. De manière générale, un examen anatomopathologique est réalisé à deux moments clés de la prise en charge d'un cancer:

- au moment du diagnostic, lorsque l'on réalise un examen anatomopathologique de la biopsie,
- après la chirurgie, lorsqu'un examen anatomopathologique de la pièce opératoire est demandé.

2.1. Biopsie

Elle est réalisée lorsque le frottis a montré des anomalies cytologiques. Elle se fait sous contrôle de la vue ou sous colposcopie, à l'aide d'une pince qui ramène des petits fragments. Ces derniers sont fixés dans le formol selon les techniques classiques de routine en anatomopathologie (inclusion en paraffine, coupe à 4 microns, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine).

Dans les cas où un cancer est diagnostiqué, l'examen des cellules et des tissus prélevés a également pour objectif de

- préciser le type de cancer dont il s'agit;
- déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont développées. Cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et contribue à définir le stade du cancer. Le type et le stade du cancer constituent des critères pronostics du cancer.

La biopsie comporte les étapes décrites ci-dessous.

2.1.1. Fixation

La fixation, étape essentielle dans la préparation tissulaire, est en réalité sous la responsabilité du clinicien. Son but est de s'opposer à l'autolyse tissulaire et de conserver aux tissus une structure la plus proche possible de la structure "in vivo". Elle se fait par immersion du prélèvement dans un liquide fixateur comme le Bouin ou Formol du commerce (1/10). La fixation répond à des règles strictes qui motivent le transfert rapide des prélèvements vers le laboratoire d'anapath. L'opération de fixation doit être immédiate, et doit se faire dans un volume suffisant de fixateur correspondant à 10 fois le volume de la pièce opératoire ou la biopsie. La durée de fixation dépend de la taille de prélèvement. Elle est de 2 à 5h pour une biopsie et 48h pour une pièce opératoire (Figure 11).



Figure 11. Fixation de la biopsie dans le formol.

2.1.2. Examen macroscopique et inclusion

L'examen macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie (taille, localisation du cancer) et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique. Une fois des prélèvements ont été choisis pour l'analyse microscopique, le reste de tissu est conservé pendant quelques semaines afin de faire des analyses complémentaires.

Pour l'analyse microscopique, le prélèvement est coupé en des fragments de petite taille 2cmx0.5cm, ensuite il est mis dans des cassettes en plastique et conservées dans le formol diluée 1/10 avant de les mettre dans l'automate pour la déshydratation (Figure 12).



Figure 12. Examen macroscopique de col utérin.

2.1.3. Description de l'automate d'inclusion

C'est un grand appareil qui contient 12 récipients, 7 pour l'éthanol, 3 pour l'xylène, et les deux derniers contiennent de la paraffine (Figure 13). Les cassettes sont introduites dans la machine à inclusion où elles sont traitées durant la nuit. Ensuite, elles passent pendant 1h30min, pour la déshydratation dans 7 alcools à degré croissant de 70° jusqu'à l'éthanol absolu 100°. Cette étape est suivie par l'utilisation des 3 xylènes pendant 1h30min pour éliminer l'alcool. L'étape avant la dernière permet d'inclure les fragments dans la paraffine granulée à 56° pendant 1h dans chacun pour obtenir des fragments rigides. L'opération se termine par l'inclusion manuelle des fragments filtrés avec un coulage en bloc d'une paraffine liquide (Figure 14). Les blocs peuvent être conservés pendant 24h ou plusieurs mois au réfrigérateur.



Figure 13. Automate d'inclusion (laboratoire de l'anatomopathologie d'el khroub).



Figure 14. Inclusion manuelle du tissu dans un moule de paraffine.

2 .1.4. Coupes et étalement sur lames

Le bloc solide de paraffine, contenant le tissu, est coupé grâce à un microtome. Les coupes de 3 à 5 μ (microns) d'épaisseur sont étalées sur des lames. Ces lames qui portent les échantillons (les coupes) sont numérotées avec les mêmes chiffres des blocs. Elles subissent le déparaffinage des coupes sur la platine chauffante pour les préparer à la coloration (Figure°15).



Figure 15. Coupage au microtome et étalement sur lames.

2.1.5. Coloration Hématoxyline- Eosine (HE)

L'opération de la coloration est basée sur 8 étapes, qui sont les suivantes :

- 1- mettre les lames dans les trois bains d' xylène pendant 15min chacun,
- 2- plonger les lames dans deux bains successifs d'alcools (l'éthanol absolu 100°) pendant 15min pour la déshydratation,
- 3- colorer les lames durant 3 à 6 min par hématoxyline,
- 4- rincer après coloration pendant 5min,
- 5- colorer après par éosine de 4 à 6min,
- 6- rincer encore une fois par l'eau du robinet pendant 5min,
- 7- plonger les lames dans deux bains d'éthanol absolu 100° pendant 5min dans chacun,
- 8- passer les lames dans trois bains de xylène 5min pour chacun (Figure 16).



Figure 16. Les étapes de coloration à l' hématoxyline et à l'éosine.

2.1.6. Montage

Comme l'examen cytopathologique, le montage consiste à fixer la lamelle sur l'échantillon avec du l'eukitt.



Chapitre 4. Résultats et Discussion

1. Examen cytologique

L'interprétation des résultats de l'examen cytologique est basée sur le système Bethesda 2001. Selon ce système un compte rendu de frottis doit comporter trois parties :

- la première témoigne du caractère interprétable du frottis,
- la deuxième rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes,
- la troisième partie comporte des recommandations et précisions.

Les frottis peuvent être donc soit :

- **ininterprétable** : la qualité de l'échantillon n'est pas satisfaisante pour l'observation pour différentes causes (étalement trop épaisse ou contraire excessive, fixation insuffisante, coloration, absence de cellules endocervicales, hémorragie ou inflammation, échantillon impropre et manque de renseignements cliniques),
- **normale ou négatif** : c'est le cas où le frottis correctement prélevé, bien fixé, contient suffisamment de cellules et dont le fond ne gêne pas l'interprétation. En plus qui Sans atypie suspecte de dysplasie,
- **anormale ou positif** : cas où il y'a la présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif, lésion malpighienne intra epitheliale de haut grade (HSIL) (High Grad Squamous intraepithelial Lesion et lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) (Low Grad Squamous Intraepithelial Lesion),
- **frottis équivoque** : frottis avec atypies cellulaire de signification indéterminée (ASC-US Atypie Squamous Cells Undetermined Signification) ou une atypie cellules malpighienne qui ne permettant pas dans les deux cas d'exclure une lésion malpighienne intra-epitheliale de haut grade (ASC-H) (Annexe3).

Les frottis de 155 patientes ont été analysés au sein du laboratoire de l'anatomopathologie de E P H d'El khroub. Sur cet échantillon nous avons obtenu trois catégories de résultats :

- 35 patientes présentent des frottis non satisfaisants (ininterprétable),
- 63 patientes sont dans la limite de la normale; 54 frottis inflammatoires (négatif),
- 1 frottis à lésion de bas grade; 1 frottis de type ASC-US et 1 frottis à lésion de haut grade (Positif) (Figure 17).

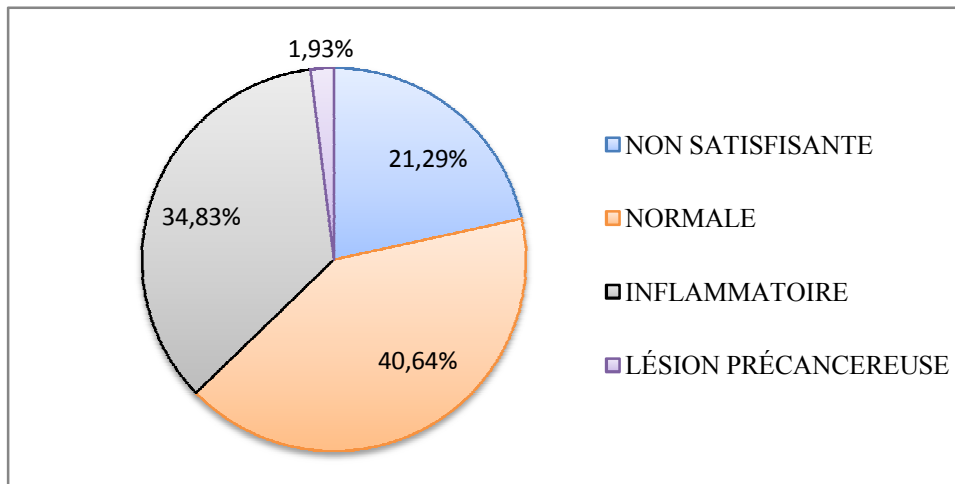


Figure 17. Résultats statistiques des frottis étudiés.

Pour présenter les résultats, nous avons choisis six cas de six patientes parmi les 155 étudiées:

a- premier cas : femme de 65 ans, frottis de type atrophique (post ménopausique), absence de signe de malignité sur les prélèvements examinés donc situation normale avec résultat négatif (Figure 18).

b- deuxième cas: femme de 38 ans, frottis dans les limites de la normalité (Figure 19).

Au niveau de l'exocol, le frottis est différent entre une femme en activité génitale et une femme ménopausée. Les cellules desquament tout en provenant des assises cellulaires de l'épithélium, elles sont de forme polygonales de taille normale avec un cytoplasme basophile ou éosinophile, le noyau est rond, régulier à chromatine fine pour la femme en activité génitale. Chez la femme ménopausée, des cellules malpighiennes basales, parabasales, et intermédiaires rondes ou ovulaires avec cytoplasme basophile, le noyau reste toujours rond à chromatine fine.

Au niveau de l'endocol, les cellules sont cylindriques muco-sécrétaires avec vacuoles et bien différenciées avec un cytoplasme clair, un noyau rond allongé à chromatine fine homogène. Les cellules sont appariées isolées ou en nid d'abeilles (Figure 18 et 19).

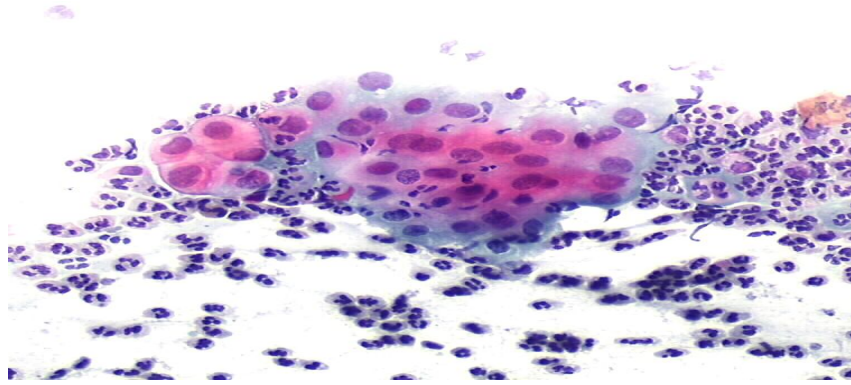
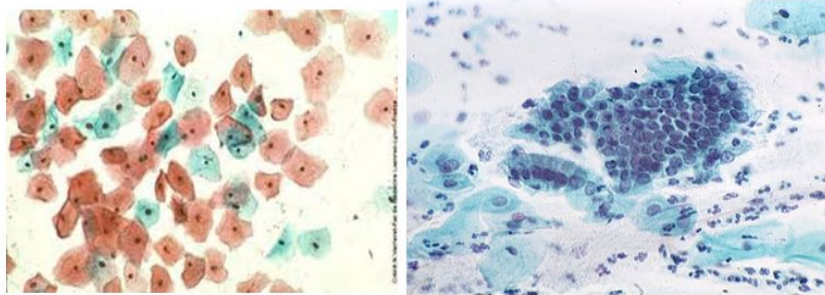


Figure 18. Frottis atrophique (OMS.2007).



EXOCOL

ENDOCOL

Figure 19. Frottis normale d'une femme en activité génitale (OMS. 2007).

c- troisième cas: femme de 46 ans, absence d'atypies épithéliales, le frottis de type inflammatoire. Ce dernier est caractérisé par un fond riche en cellules inflammatoire polynucléaires, lymphocytes, et en polynucléaires altères et aussi par des anomalies nucléaires associées dépendant de l'agent infectieux. Ce cas est considéré comme normale (Figure 20).

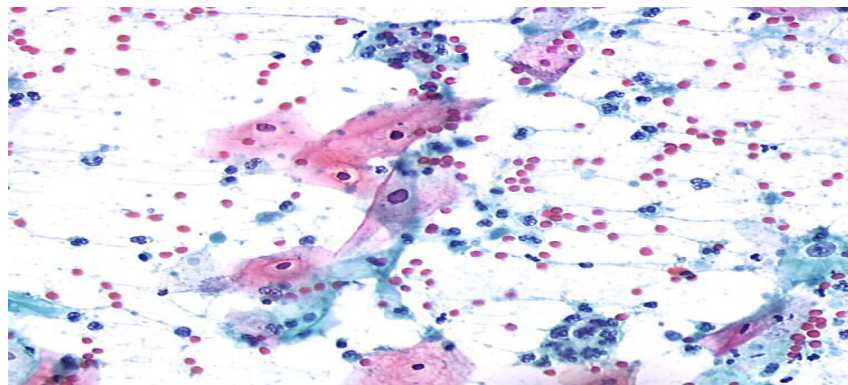


Figure 20. Frottis d'une lésion inflammatoire (Gompel et Koss 1996).

d- quatrième cas: femme de 71ans, le frottis présente des lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade (LSIL). La cytologie montre la présence des cellules indifférenciées et des cellules malpighiennes intermédiaires possédant un noyau hyperchromatine souvent homogène augmenté de volume. On note aussi la présence des cellules koilocytaire (Figure 21, flèche) à noyau rétracté chiffonné entouré d'un halo polynucléaire et le cytoplasme se présente comme liseré dense cynophile ou éosinophile. Cet aspect du noyau est dû à la présence des virales de type HPV.

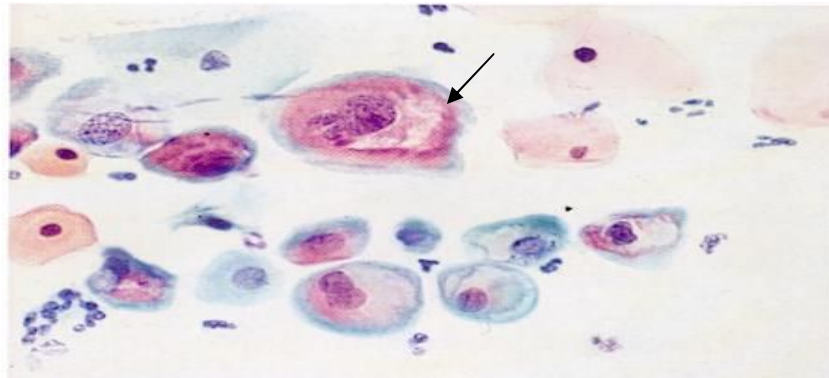


Figure 21. Frottis à lésions de bas grade (Gompel et Koss 1996)

e- cinquième cas: femme de 40 ans, le frottis présente d'atypies de haut grade. Ce cas présente des cellules glandulaire endocervicales d'où l'intérêt de colposcopie et biopsie.

La cytologie des lésions de haut grade (Figure 25) se caractérise par :

- la présence des noyaux volumineux par rapport au reste de la cellule qui évoque un rapport nucléo-cytoplasmique très élevé ou inversé,
- cytoplasme éosinophile, kératinisé ou basophile,
- la chromatine en granulations plus grossières souvent mal répartie, hypercolorée marginée ou mottée,
- les nucléoles sont visibles,
- la membrane nucléaire est fortement indentée et épaissie,
- les formes bien différenciées souvent kératinisantes indiquent des cellules dysplasiques caractérisées par un cytoplasme plus abondant et une dyskératose à cellules fibres.

Les frottis qui présentent des atypies cellulaires en placards, focalisées ne permettant pas de retenir une lésion intraépithéliale de haut grade, elles sont classées ASC-H (Figure 22).

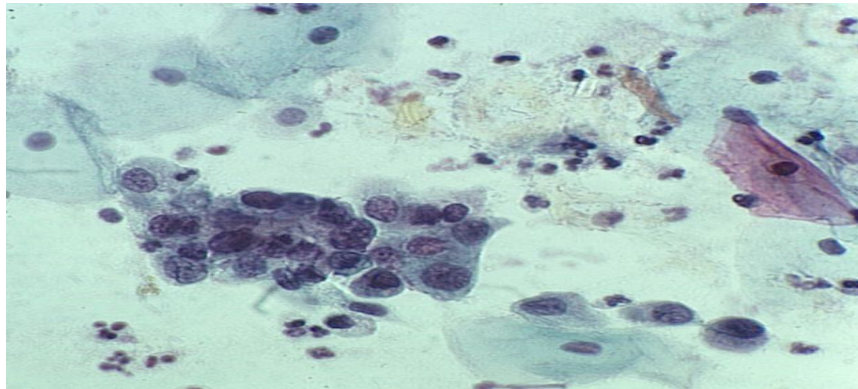


Figure 22. Frottis à lésions de haut grade (Gompel et Koss 1996).

f- sixième cas: femme de 46 ans, présence des atypies épithéliales endocervical de signification indéterminée d'où l'intérêt de colposcopie et biopsie étagée (ASC-US). Les lésions ASC-US correspondent à des modifications réactionnelles, à des processus de réparations ou à des atrophies et d'autres lésions, sont intraépithéliales de grade variable indéterminé (Figure 23).

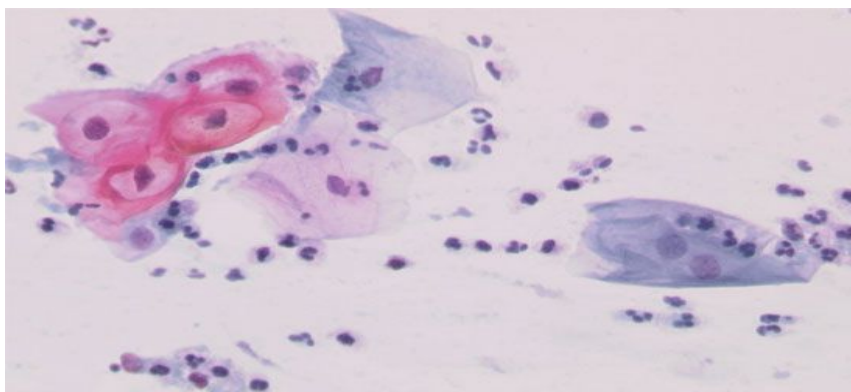


Figure 23. Frottis de type ASC-US (Gompel et Koss 1996)

2. Examens histologiques

L'interprétation des résultats de la Biopsie se fait selon le système de Richart qui a introduit cette classification dans les années 60 (utilisée dans quelque pays) .Ce système classe les anomalies en 3 stades : CIN1, CIN2 et CIN3.

Nous avons choisis de présenter 4 cas étudiés:

1. CIN1 ou dysplasie légère: l'examen microscopique montre une muqueuse endocervical bordée par un épithélium malpighien pluristratifié présent une dysplasie cervicale légère sur les prélèvements adressés. Les CIN1 sont caractérisés par :

- la présence d'un petit amas des cellules malpighiennes normales mature à cytoplasme abondant,
- d'un polygone dont les noyaux ont un volume légèrement augmenté,
- d'une chromatine granuleuse répartie régulièrement à la membrane nucléaire lisse ou plissée.

Ces aspects sont souvent associés aux modifications habituellement constatées lors des infections HPV et justifiant leur regroupement en lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (Figure 24).

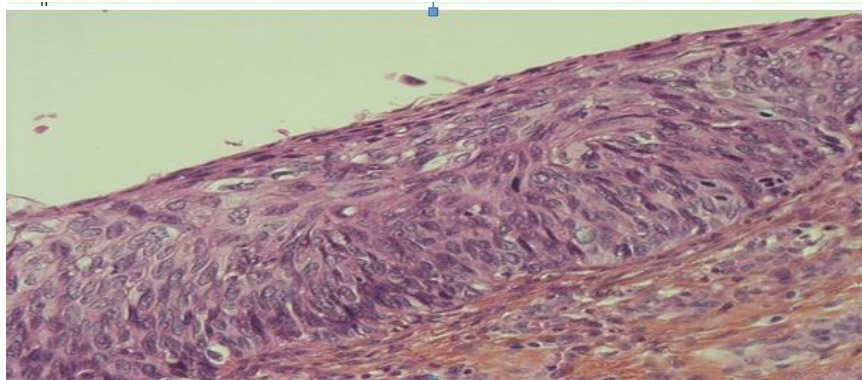


Figure 24. CIN1 lésion de bas grade, désorganisation architecturale et atypies, mitoses de la tierce inférieure de l'épithélium (Gompel et Koss 1996).

2. CIN 2 ou dysplasie modérée ou moyenne se caractérise par un koïlocytose (Figure 28, flèche); désorganisation de la structure de la moitié inférieure de l'épithélium avec critères cytologiques de malignité et d'infection virale. Cellules binucléées (Figure 25, cercle vert), mitoses anormales occupent 2/3 de la hauteur de l'épithélium malpighienne.

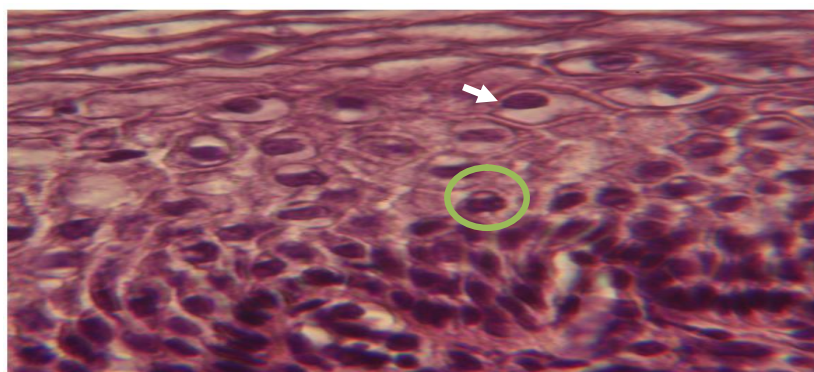


Figure 25. CIN 2 atypies nucléaires et importantes mitoses.

3- CIN3 ou dysplasie sévère caractérisée par la présence des altérations cellulaires affectant de nombreuses cellules qui sont petites à cytoplasme réduit, le rapport nucléo-cytoplasmique inversé, la chromatine est régulièrement répartie, souvent une motte, la membrane nucléaire est souvent incisée (Figure.26).

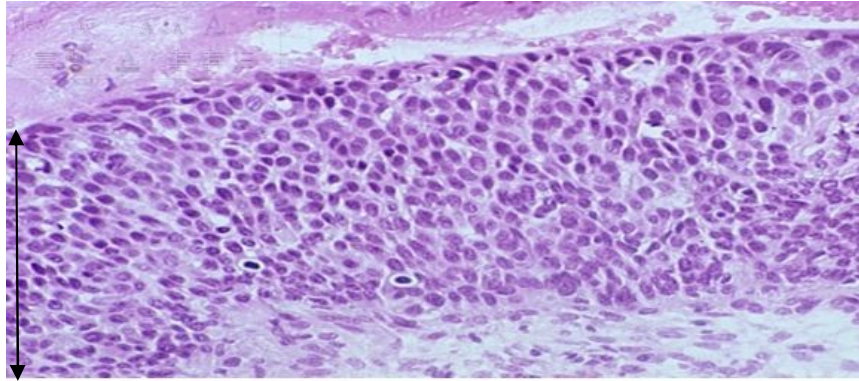


Figure 26. CIN 3 : désorganisation de la structure de l'épithélium et anomalies cytonucléaires importantes avec mitose typique et atypique dans toute hauteur de l'épithélium (OMS. 2007).

4-Adénocarcinome in situ (AIS): histologiquement c'est une lésion dans laquelle l'épithélium normal des glandes est remplacé totalement ou partiellement par un épithélium glandulaire malin (Figure 27, flèche), sans effraction de la membrane basale. Les critères diagnostiques de l'AIS sont reproductibles et prédictifs (mais se souvenir que les HSIL peuvent prendre le masque de l'AIS). Les cellules sont le plus souvent en agrégats, moins souvent isolées. Les groupements sont soit des travées de cellules avec perturbation de polarité, une bordure liminale, avec ou sans stratification nucléaire, soit des fragments tissulaires avec aspects ramifiés et des lumières glandulaires (rosettes ou images acineuses). Les cellules s'effilochent à la périphérie avec un aspect plumeux. Les noyaux sont peu hypertrophiés, ronds ou ovales, hyperchromatique avec une chromatine granuleuse. Les nucléoles ne sont pas constants et les mitoses rares. Le cytoplasme est peu abondant. Le fond est propre. Anomalies cellulaires majeures avec mitoses typiques et atypique .

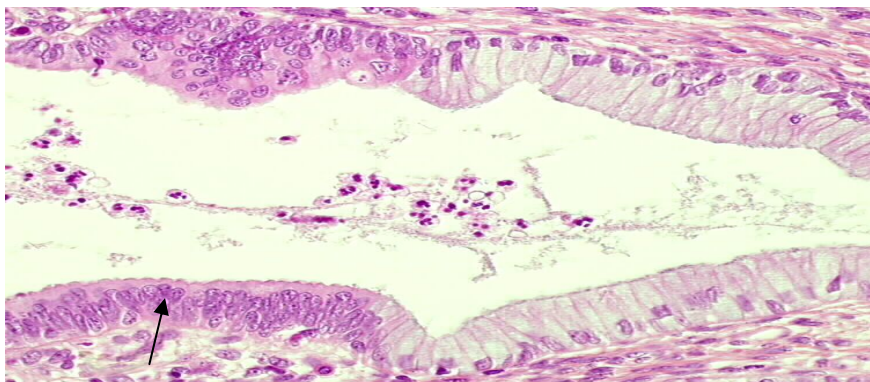


Figure 27. Adénocarcinome *in situ* (AIS).

3. Différentes modalités thérapeutiques

Les différents types de traitements sont des préventions tertiaires utilisées pour traiter les lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres, ils reposent sur l'ablation ou la destruction des lésions ou les tumeurs et réduire leur risque de récurrence et ralentir le développement de la tumeur ou des métastases (INCa. 2011).

3.1. Cryothérapie

Cette technique à recours à la congélation pour détruire les lésions de tissu cervical susceptible d'évoluer vers un cancer et elle est utilisée pour traiter les lésions précancéreuses. Elle est à la fois moins coûteuse et techniquement plus simple que d'autres options thérapeutiques (CCA. 2007). Cette méthode consiste à appliquer un disque de métal glacé sur le col et à congeler sa surface au moyen de neige carbonique (CO₂) ou l'azote liquide (NO₂). Il y a risque d'inconfort et de douleur avec ce traitement. Une fois l'intervention terminée, de légers saignements vaginaux et des pertes aqueux sont constatés (OMS. 2007).

3.2. Vaporisation laser

La vaporisation laser consiste à projeter un faisceau de lumière intense sur les lésions précancéreuses (de degré faible ou intermédiaires dont les bords sont facilement visibles). Afin de les détruire, l'intervention se déroule souvent dans les cliniques où l'on pratique des chirurgies de jour. Elle provoque des saignements légers et écoulements durant la période suivant l'intervention. Cette méthode présente l'inconvénient de ne pas permettre d'analyse puisque le tissu est détruit (Ligue suisse contre le cancer. 2010).

3.3. Chirurgie

Elle consiste le plus souvent en l'ablation de l'utérus, de certains tissus et organes voisins et des ganglions lymphatiques. L'enjeu est de retirer la totalité de la tumeur et de limiter le risque de récurrence (INCa. 2011). Il y a deux types différents de la chirurgie:

- la chirurgie conservatrice ou tranchélectomie consiste à retirer uniquement le col utérin et aussi parfois la partie supérieure du vagin, les paramètres, et les ganglions lymphatiques tranchés élargies (Morice *et al.* 2007). Cette intervention peut permettre de traiter certaines tumeurs limitées au col utérin dont la taille ne dépasse pas 2 cm tout en préservant l'utérus.

-La chirurgie radicale la plus fréquemment réalisée est la colpo-hystérectomie élargie, il s'agit d'une intervention étendue aux paramètres et au tiers supérieur du vagin, le plus souvent, les

ovaires doivent également être retirés. colpo-hystérectomie élargie est proposée pour traiter les tumeurs limitées au col utérin dont la taille est inférieure à 4 cm (INCa. 2011). L'hystérectomie élargie a pour objectif d'éviter la propagation des cellules cancéreuses aux ganglions lymphatiques et de réduire le risque de récurrence locale. Elle est proposée pour traiter des tumeurs de petite taille limitées au col de l'utérus (INCa. 2011).

3.4. Radiothérapie

Cette méthode joue un rôle central dans le traitement de la plupart des cancers invasifs du col utilisée principalement pour traiter les tumeurs bourgeonnantes et dans les cas où on constate une atteinte importante des ganglions lymphatiques. Elle consiste à irradier ces tumeurs à très haute énergie, et repose sur deux techniques, la curiethérapie et la téléthérapie (Maingon et al. 2005, OMS. 2007).

La curiethérapie (radiothérapie interne) consiste à l'insertion des sources radioactives (iridium ou du césium) dans une cavité naturelle du corps (le vagin ou le col utérin) au contact de la lésion à traiter (INCa. 2009) et la téléthérapie ou radiothérapie externe qui utilise un appareil appelé accélérateur linéaire de particules permettant de produire des rayons et de les diriger à travers la peau vers la tumeur et certains tissus voisins. Elle est souvent utilisée pour traiter les cancers du col utérin (INCa. 2011).

3.5. Chimiothérapie

La chimiothérapie n'est pas utilisée comme traitement de première ligne du cancer du col utérin, mais elle est généralement combinée avec la chirurgie ou la radiothérapie pour traiter les tumeurs bourgeonnantes (OMS. 2007).

3.6. Radio-chimiothérapie concomitante

Cette méthode associe une radiothérapie externe, une chimiothérapie, et une curiethérapie avant le traitement. Une recherche est effectuée pour déterminer si les ganglions, en particulier ceux de la région lombo-aortique, sont envahis par des cellules cancéreuses pour déterminer précisément la région à irradier (INCa. 2011).

C'est le traitement de référence pour les stades dits localement avancés, consiste en une radio-Chimiothérapie concomitante (Marchand. 2013) pour traiter des tumeurs limitées au col utérin dont la taille est supérieure à 4 cm où qui se sont propagées au delà du col utérin et ont atteint les structures et les organes voisins situés dans pelvis (INCa. 2011).

3.7. Vaccins anti-HPV

Les vaccins anti-HPV prophylactiques constituent une prévention primaire contre la majorité des maladies associées au papillomavirus humain. Ils ne doivent pas être confondus avec les vaccins thérapeutiques qui permettraient d'envisager une régression des lésions.

Le virus, non cultivable, est produit par génie génétique. La protéine L1 de la capsid est une protéine majeure du virus spécifique d'un génotype donné (Figure 31). Elle est produite sur levure ou baculovirus puis, par autoassemblage de 5 x L1, forme un capsomère L1 qui génère lui-même les VLPs (Virus Like Particles). Le vaccin est donc non oncogène, non infectieux et spécifique de génotype. La vaccination engendre la production par la patiente d'anticorps sériques anti-L1, puis la neutralisation virale au niveau du col de l'utérus. (Schiller et Davies 2004).

Il existe deux types de vaccins prophylactiques: un quadrivalent et un bivalent qui sont recommandés pour la prévention du cancer du col utérin chez les jeunes filles âgées de 14 ans et en rattrapage jusqu'à 23 ans. Gardasil® (Sanofi pasteur, Lyon France) est un vaccin quadrivalent contre les génotypes d'HPV 6, 11, 16 et 18 produit dans des cellules de levure (*saccharomyces cervisiae*) et Cervarix® (Glaxo Smithkline, Rixensart, Belgique) est un vaccin bivalent contre les HPV16 et 18 produit dans des cellules d'insecte (*Trichoplusiani*) (CSHP. 2007, Monsonogo *et al.* 2013).

Les deux vaccins ont montré une efficacité supérieure à 90% avec un recul de cinq ans sur la prévention des infections persistants (Riethmuller et Brun. 2010). Cependant l'impact du vaccin sur l'incidence et la mortalité du cancer du col ne sera visible que dans 15 à 20 ans (HCSP. 2010).

Quant aux vaccins thérapeutiques, ils reposent sur l'induction d'une immunité cellulaire (cellule cytotoxiques) dirigée contre les cellules exprimant les oncoprotéines virales, en particulier le vaccin thérapeutique vise à faire régresser les infections persistantes et leur évolution en cancer invasif (Riethmuller et Seilles 2000).

Pour être efficace, ces lymphocytes cytotoxiques doivent identifier des peptides viraux présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH I) des cellules infectées. Ces peptides seront des protéines virales précoces E6 ou E7 (Prézet *et al.* 2006).

Le vaccin est destiné aux filles dès l'âge de 14 ans. Le vaccin protège contre 4 souches de papillomavirus, la 16 et la 18, responsables de plus de 7 cancers du col de l'utérus sur 10, et la 6 et la 11, responsables des verrues génitales. L'objectif est une vaccination de 70% à 80 % des jeunes filles âgées de 14 ans avant leurs premiers rapports sexuels pour réduire de 70% le

risque de cancer du col de l'utérus et de 90% les condylomes acuminés. Le vaccin peut être proposé entre 15 et 23 ans, sous réserve que les jeunes femmes n'aient pas eu plus d'un partenaire sexuel. Sachant que trois injections sont nécessaires. Les deux rappels doivent être réalisés dans les 12 mois suivant la première injection. Ils sont généralement recommandés le second mois et le sixième mois. Le vaccin n'offre pas une protection contre la totalité des papillomavirus cancérigènes, ni contre les infections existantes (Figure 31).

Conclusion

Ce travail effectué à l'Etablissement Public Hospitalier d'El Khroub, a pour objectif de réaliser des examens anatomopathologiques sur des cas réels. Les résultats présentés sont obtenus sur une période assez courte (1 mois). Durant cette période, nous avons observés et étudiés trois types de frottis, ininterprétable, normale et anormale. Nous avons focalisé nos analyses sur les deux derniers cas, normal et anormal.

Les résultats cytologiques de 155 femmes (à moyenne d'âge 47 ans répertoriées selon le système Bethesda 2001) révèlent un nombre de 63 frottis normal que ce soit atrophiques ou en activité génitale et un nombre de 54 frottis inflammatoires. Les cas anormaux sont au nombre de 3 frottis avec des anomalies intraépithéliales telles que le cas ASC-US, bas grade (LSIL) et haut grade (HSIL). Le frottis cervical reste le meilleur outil de dépistage des lésions précancéreuses de col de l'utérus.

L'analyse histologique porte sur les 4 biopsies répertoriées selon la classification de Richard. Elle a démontré 1 cas CIN1, deux cas présentent des lésions malpighiennes de grade 2 et 3 ainsi qu'un adénocarcinome *in situ*.

Les recherches actuelles ont aboutit à la découverte de deux vaccins dirigés contre les papillomavirus humain, Gardasil® et Cervarix®. Malheureusement le traitement est limité seulement au pays européens. Cependant, en l'Algérie jusqu'à ce jour les efforts de prévention du cancer du col utérin sont attachés à examiner les femmes qui courent le plus grand risque en effectuant des tests de Papanicolaou et en traitant les lésions précancéreuses par les différentes méthodes classiques à savoir chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie et d'autres modalités thérapeutiques.

Références Bibliographiques

Allerding TJ, Jordan SW, Boardman RE. 1985. Association of human papillomavirus and Chlamydia infections with incidence of cervical neoplasie. Acte cyto l29: 653-660.

ASCO (American society Clinical oncology). 2013. Communiqué de presse. Institut Curie. Vers une rationalisation des traitements.

Ashrafi G.H., Haghshenas M., Marchetti B., Campo M.S. 2006. E5 protein of human papillomavirus 16 downregulates HLA class I and interacts with the heavy chain via its first hydrophobic domain, Int. J. Cancer 119 (9): 2105-2112.

Badoual C, Pere H, Roussel H, Si Mohamed A, Tartour E. 2013. Cancers of the upper-aerodigestive tract associated with human papillomavirus. Med Sci (Paris); 29: 83-8.

Barbosa M. S., Edmonds C., Fisher C., Schiller J. T., Lowy D. R., Vousden K. H. 1990. “The region of the HPV E7 oncoprotein homologous to adenovirus E1a and SV40 large T antigen contains separate domains for Rb binding and casein kinase II phosphorylation”. EMBO J. 9 (1): 153-160.

Belot A., Grosclaude P., Bossard N., Jouglu E. and Benhamou E. 2008. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980 -2005 rev epidemiol santé publique.(56): 159-175.

Bousarghin L., Touze A., Sizaret P.Y., Coursaget P. 2003. « Fixation, internalisation et trafic cellulaire des papillomavirus ». In: Aubin F., Mouglin C. and Pretet J.L. (Eds), Papillomavirus humains : biologie et pathologie tumorale, Lavoisier pp. 25-34.

Castellsagué X., Bosch FX, Munoz. 2002. Environmental co factors in HPV carcinogenesis virus research, 89 (2): 191-199.

CCA (Cervical Cancer Action Coalition). 2007. Nouvelles option de dépistage et de traitement du cancer du col de l’utérus dans les milieux à faibles ressources.

Chen M, Wang H, Woodworth CD. 1994. Detection of human herpes virus 6and human papillomavirus 16 incervical carcinoma Am J Pathol 145: 1509-1515.

CHSF. 2007. Conseils supérieurs d’hygiène publique de France .avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11 ,16 ,18.

Denis F., Hantz S., Alain S. 2008. Clairance persistance et récidence de l’infection à papillomavirus gynécologie obstétrique et fertilité. , vol36 (4): 430-440.

De Sanjose S., Palefsky J. 2002. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. Virus research,, 89 (2): 201-211.

Doorbar J. 2005. The papillomavirus life cycle journal of clinical virology.vol 32: 7-15.

Duensing S., Munger K. 2002. Human papillomaviruses and centrosome duplication errors: modeling the origins of genomic instability, *Oncogene*21 (40): 6241-6248.

Duport N. 2008. Institut national de veille sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus état des connaissances.

Elgin RP; sharp F, Maclean AB. 1982. Herpes simplex virus type 2 coded material cervical neoplasie. In: JA Jordan, F sharp and A SINGER (eds) pre-clinical neoplasie of the cervix Royal college of obstetricians and Gynecologists, London.

Fawcett D w & Jensch R p. 2002. HISTOLOGIE, miloine, France, pp 421-422.

Ferlay J, Soerjomataram J E, Ervik M. 2012. Centre international de recherche sur le cancer. « globocan 2012 » v1.0, l'incidence du cancer et de la mortalité dans le monde : CIRC Cancer Base n°11 globocan.iarc.fr . Consulté le 22/03/2015.

Filippova M., Pankhurst L., Duerksen-Hughes P.J. 2004. The human papillomavirus 16 E6 protein binds to Fas-associated death domain and protects cells from Fas-triggered apoptosis, *J. Biol. Chem.* 279 (24): 25729-25744.

François P. 2012. Prévenir le cancer du col de l'utérus par la vaccination, une mission de santé publique N486 : 26-27.

Frolov M.V, Dyson N.J. 2004. Molecular mechanisms of E2F dependent activation and pRB-mediated repression, *J. Cell. Sci.*117 (Pt 11): 2173-2181.

Gompel,C. Koss LG.1996. Cytologie gynécologique et ses bases anatomo-cliniques pradel ,Paris, p200.
ISBN2-907516-76-0

Grignon G. 1996. Cours Histologie, ellipses ; France; p283-287.
ISBN 7298-5636-6.

Hantz S, Alain S, Denis F. 2005 Vaccins anti-papillomavirus et prévention du cancer du col de l'utérus, Masson, paris 34: 745-53

HAS. 2010. (Haut Autorisé de Santé) Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer invasif du col utérin. : https://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9451-guide-affection-de-longue-duree-cancer-invasif-du-col-uterin consulte 04/04/2015.

HCSP. 2010. Haut Conseil de la Santé Publique, objectifs de santé publique, évaluation des objectifs de la loi du 9 aout 2004.

[http://www.liberte-algerie.com/actualite/rencontre-sur-le-cancer-du-col-de-luterus-101044/Epidemiologie-de-cancer-du-col-uterin-dans-l-Algerie.](http://www.liberte-algerie.com/actualite/rencontre-sur-le-cancer-du-col-de-luterus-101044/Epidemiologie-de-cancer-du-col-uterin-dans-l-Algerie)

IARC. 2005. (l'Agence Internationale de recherche sur le cancer) Handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening. lyon, france IARC ,vol10 .
ISBN13-9789283230106.

INCA. 2009. Institut National De Cancer .comprendre la radiothérapie
<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-col-de-luterus/radiotherapie>.

INCA. 2011. Institut National De Cancer : Les Traitements Du Cancer Invasif Du Col de L'utérus. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-col-de-luterus>.
Consulte 01/04/2015.

John W, Sellors M, sankaranarayanan R. 2004. Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales, manuel à usage des débutants.

Kokotek M. 2001. Introduction de la vaccine Gradasil : expérience d'un programme de vaccin systématique et organisé.

Laaredj N. 2006. Les cancers du col utérin. Thèse pour obtenir le doctorat en médecine université de Casablanca.

Ligue Suisse Contre Le Cancer. 2010. Une information de la ligue contre le cancer pour les personnes concernées et leurs proches, Berne, pp 21-31. info@liguecancer.ch ou www.liguecancer.ch consulte 04/04/2015.

Maingon P, Barillot I et Houvenaeghel G. 2005. Cancer du col utérin. Polycopie national de cancérologie. Université médical virtuelle francophone.

Marchand E. 2013. Hystérectomie de clôture dans les cancers du col localement avancés : morbidité, pertinence de l'IRM pour le diagnostique du résidu tumoral et survie. Thèse de doctorat en médecine. ParisVII, bichat.

McCormack S.J., Brazinski S.E., Moore J.L., Jr., Werness B.A., Goldstein D.J. 1997. Activation of the focal adhesion kinase signal transduction pathway in cervical carcinoma cell lines and human genital epithelial cells immortalized with human papillomavirus type 18, *Oncogene* 15 (3): 265-274.

Monsonogo J. 2006. Editors. Infections à papillomavirus, état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Paris: Springer; p236.

Monsonogo J, Zerat L, Syjanen K, Zerat JC, Smith JS, Halfon P. 2013. Prévalence des génotypes d'HPV chez les femmes en France : implication pour le dépistage et la vaccination .*gynécologie obstétrique et fertilité* 41: 305-313.

Morice P, Zafrani Y, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D ;Et Haie Meder C. 2007. Pris en charge actuelle du carcinome invasif du col utérin(hors récidence) in Monsonogo J ;traité des infections et pathologie génitales papillomavirus .paris : springer-verlag France p 276 -288.

Mougin C, Bernard B., Lab M. 1997. Biology of papillomavirus infections. I. General characteristics, *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, 55 (6): 555-563.

Mougin C,* , Magali Nicoliera, Anne-Zélie Decrion-Barthoda. 2008. HPV et cancers : mécanismes de l'oncogenèse. Rev francophone des laboratoires. 405: 35-45

Munger K., Baldwin A., Edwards K.M., Hayakawa H., Nguyen C.L., Owens M., Grace M., Huh K. 2004. Mechanisms of human papillomavirus induced oncogenesis, J. Virol. 78 (21): 11451-11460.

Munoz N., Bosch FX. 2003. Epidemiologic classification of human papilloma virus type associated with cervical cancer. Eng. J. Med., 348, 518-27.

Oh S.T., Kyo S., Laimins L.A. 2001. Telomerase activation by human papillomavirus type 16 E6 proteins: induction of human telomerase reverse transcriptase expression through Myc and GC-rich Sp1 binding sites, J. Virol. 75 (12): 5559-5566.

OMS. 2006. (organisation mondiale de la santé). La lutte contre le cancer du col de l'utérus- guide des pratiques essentielles. Département de santé et recherches génétiques et département des maladies chroniques et promotion de la santé. p29-35. ISBN9789242547009.

OMS.2007. La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Suisse, Genève. <http://screening.iarc.fr/atlasglossdef.php?lang=2&key=Atrophie&img>

Pasca AS., Kmmmerlander L., Pejtsik B. and al. 1975. Herpesvirus antibodies and antigens in patients with cervical anaplasie and in controls. J Natl cancer INSt, (55):775-781.

Prétet J L, Saunier M, mo LZ, Mougin C. 2007. Biologie l'essentiel pour le clinicien in monsonogo j traité des infections et pathologies génales à papillomavirus ; springer-verlag ,paris pp 3-10.

Rampel A. 2000. Tumeurs du col utérin polycopie d'anatomie-pathologie; faculté de médecine de Nice.

Riethmuller D, Brun J.2010 :le point sur le vaccin HPV mt pédiatrie vol 13 n 1

Riethmuller D, seilles E. 2000. Immune reponse of the female genetal tract mucosa and mechanisms of papillomavirus counteraction (immunité muqueuse du tractus génital féminine et mécanismes d'évasion des papillomavirus). Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 29(8) : pp729-740 dio JGYN-12-2000-20-80368-2315-191919-ART, masson. Paris.

Schacheter J, Hill E C, King E B and al. 1982. Chlamydia Trachomatis And Cervical Neoplasie Jama, 248: 213 2138.

Schiffman M., Herrero R., Desalle R., Hildesheim A., Wacholder S., Rodriguez A.C., Bratti M.C., Sherman M.E., Morales J., Guillen D., Alfaro M., Hutchinson M., Wright T.C., Solomon D., Chen Z., Schussler J., Castle P.E., Burk R. 2005. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution, , Virology, 337 (1): 76-84.

Schiller JT, Davies P. 2004. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. Nat Rev Microbiol, 2: 343-7.

Schwarz E., Freese U.K, Gissmann L., Mayer W., Roggenbuck B., Stremlau A., zur Hausen H. 1985. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells, Nature 314 (6006): 111-114.

Segondy M. 2013. Papillomavirus et cancer Rev francophone des laboratoires ,456: 57-65

Siffroi J p et Dadoune J P .1990 . Histologies Flammarion ; France, p369-370, ISBN 2-257-10120-0.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'conner D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright TJr, et Young N. 2002. The 2001 bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology.jam287(16):2114-9.

Terris M, Wilson F, Nelson J h. 1973. Relation of circumcision to cancer of the cervix Am j obstet gynecol 117:1056-1066

Thierry F., Benotmane M.A., Demeret C., Mori M., Teissier S., Desaintes C. 2004. A genomic approach reveals a novel mitotic pathway in papillomavirus carcinogenesis, Cancer Res. 64 (3): 895-903.

Annexes

Annexe1. Classifications des lésions épidermoïdes du col utilisée en cytologie et en histologie.

Classification cytologique	Classification histologique	
	OMS	Système CIN
Bethesda		
NORMAL		Normal
ASC, ACG	Atypie cellulaire	Atypie cellulaire
LSIL	Dysplasie légère	CIN1
HSIL	Dysplasie modérée	CIN2
	Dysplasie sévère	CIN3
	Carcinome in situ	CIN3
Carcinome invasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif

ACG : Atypie Cellulaire Glandulaire ; ACS : Atypie Cellulaire Malpighienne ; HSIL : lésion intraépithéliale de haut grade (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion) ; LSIL : lésion intraépithéliale de bas grade (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion)

Annexe 2. La fiche de dépistage.

PROGRAMME NATIONAL DE DEPISTAGE DES LESIONS DU COL UTERIN	
Wilaya.....	Centre de prélèvement.....
Unité de dépistage.....	
N° de dossier.....Fait	
par.....Date:.....	
Nom de jeune fille.....Prénom.....Nom de l'époux.....	
Age :: Fonction.....Fonction de l'époux.....	
Adresse.....Tel:.....	
.....	
Gestation:: Parité:: ABRT..... DDR..... Ménopause <input type="checkbox"/> , depuis.....	
Contraception : Orale <input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>	
Age du 1 ^{er} rapport :: Nombre de partenaire: de la patiente <input type="checkbox"/> , de l'époux <input type="checkbox"/> Tabagisme: actif <input type="checkbox"/> , passif <input type="checkbox"/>	
Antécédents gynécologiques.....Généraux.....	
Thérapeutique: Hormonale <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Radiothérapie <input type="checkbox"/>	
N° du frottis antérieur.....	
Lieu.....Résultat.....	
Signes cliniques.....	
Aspect du col.....	
<u>DIAGNOSTIC CYTOPATHOLOGIQUE</u> N° DU	
FROTTIS.....	
➔QUALITE DU PRELEVEMENT: satisfaisant <input type="checkbox"/> ininterprétable <input type="checkbox"/> , causes.....	
Limité par: Inflammation <input type="checkbox"/> Absence de cellules glandulaires <input type="checkbox"/> Absence du mucus <input type="checkbox"/> Absence de cellules métaphasiques <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>	
➔CYTOLOGIE NORMALE <input type="checkbox"/>	
➔ABSENCE DE LESIONS NEOPLASIQUES:	
▪Cytologie inflammatoire: Trichomonas <input type="checkbox"/> Mycose <input type="checkbox"/> Bactérie <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>	
▪Modifications réactionnelles: - Secondaire à: Inflammation <input type="checkbox"/> Atrophie <input type="checkbox"/> Irradiations <input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> Ectropion <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/> - A type de: métaplasie <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>	
➔LESIONS INTRA-EPITHELIALES OU INVASIVES:	
▪Anomalies des cellules épithéliales squameuses: ASC-US <input type="checkbox"/> ASC-H <input type="checkbox"/> Lésion de bas grade <input type="checkbox"/> Lésion de haut grade <input type="checkbox"/> Carcinome épidermoïdes <input type="checkbox"/> HPV <input type="checkbox"/>	
▪Anomalies des cellules épithéliales glandulaires: GUAS <input type="checkbox"/> Adénocarcinome <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>	
▪Autres néoplasies malignes:.....	
.....	
.....	
<u>CONCLUSION :</u>	
.....	
<u>Recommandations:</u>	
Refaire dans les meilleurs délais <input type="checkbox"/> 6mois après traitement <input type="checkbox"/>	
Orienter vers le service de gynécologie <input type="checkbox"/> Colposcopie <input type="checkbox"/> Biopsie <input type="checkbox"/>	
Refaire le frottis dans : 01 an <input type="checkbox"/> dans 03ans <input type="checkbox"/> dans 05ans <input type="checkbox"/>	
Date	Cytotechnologiste Superviseur

Annexe3. Système de Bethesda 2001

Qualité du prélèvement

Satisfaisante pour l'évaluation

Non satisfaisante pour l'évaluation

- spécimen rejeté (non traité)
- spécimen traité et examiné, mais non satisfaisant pour évaluer les anomalies des cellules épithéliales (cause à préciser)

Catégories générales (optionnel)

- Pas de lésion intra épithéliale ou de malignité
- Anomalies des cellules épithéliales (voir interprétation/diagnostics, ci-dessous)

Interprétations/ Diagnostics

- **Non Néoplasique**
 - **Agents pathogènes:**
 - Trichomonas vaginalis
 - Structure mycélienne compatible un Candida
 - Déséquilibre de la flore vaginale
 - Bactéries de morphologie compatible avec des Actinomycetes
 - Effets cytopathogènes dues au virus Herpès
 - **Modifications non néoplasiques:**
 - Modifications cellulaires réactionnelles secondaires à:
 - une inflammation
 - une radiothérapie
 - la présence d'un DIU
 - °Persistance de cellules glandulaires bénignes après hystérectomie
 - **Autres modifications non néoplasiques**

- **Autres**

Présence de cellules endométriales (chez les femmes de 40ans ou plus)

- **Anomalies des cellules épithéliales**

-Cellules malpighiennes

Atypies des cellules malpighiennes

-de signification indéterminée (ASC-US)

-lésion de haut grade ne peut être exclue (ASC-H)

°Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) incluant les dysplasies discrètes/CIN 1

° Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL) incluant les dysplasies modérées et sévères, CIS/CIN 2 et CIN 3 -avec des caractères faisant suspecter une invasion

° Carcinome malpighien

-Cellules glandulaires

°Atypies des : -cellules endocervicales

-cellules endométriales

-cellules glandulaires

°Atypies des cellules glandulaires/endocervicales, évocatrices d'un processus néoplasique

°Adénocarcinome endocervical *in situ*

°Adénocarcinome :-endocervical

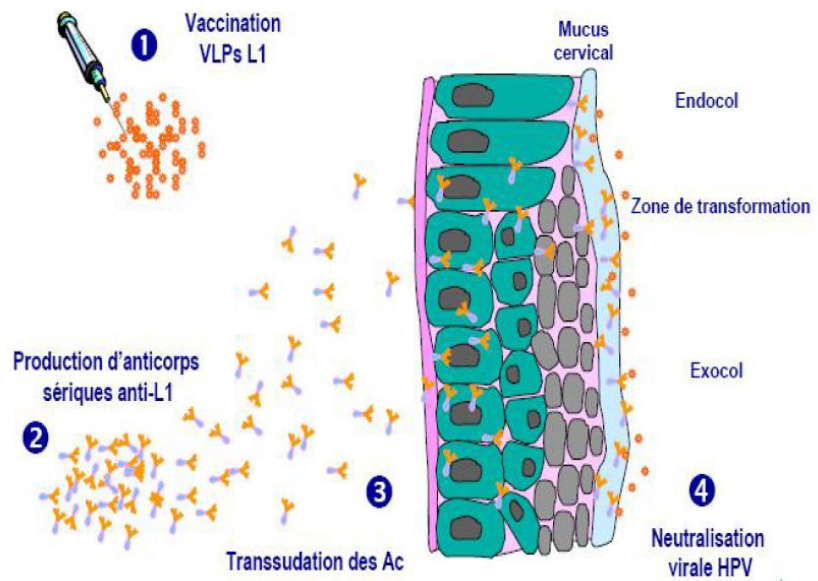
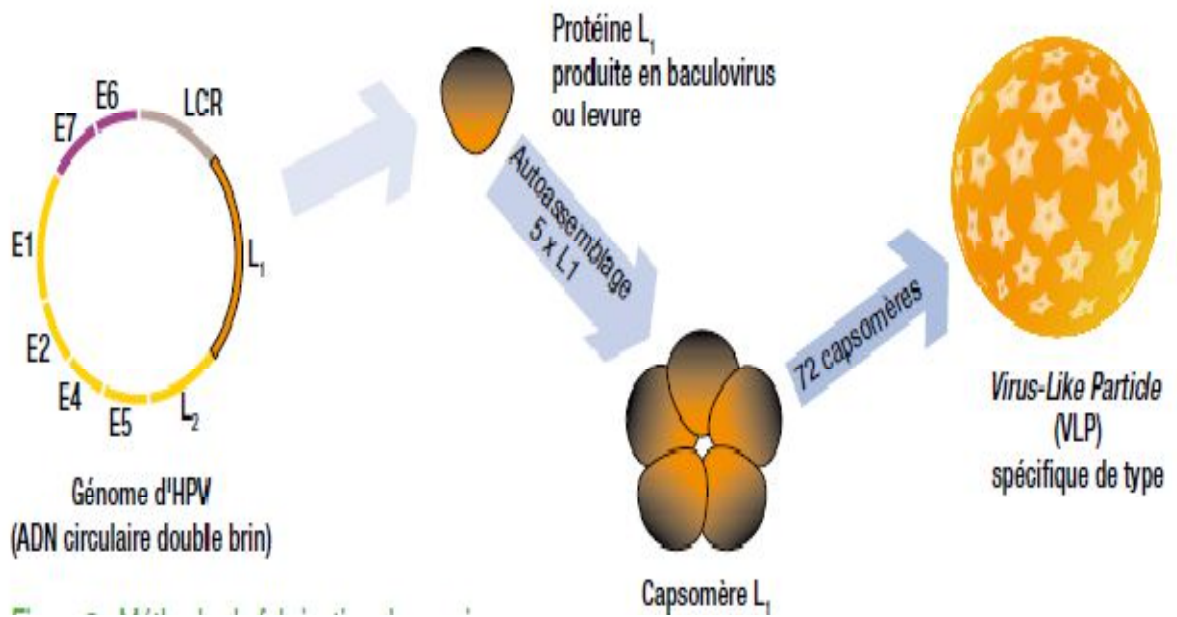
-endométtrial

-extra -utérin

-sans autre précision

-Autre néoplasie maligne

Annexe 4: Méthode de fabrication et d'injection du vaccin (François. 2012)



Nom et Prénom : Djerboua Lamia - Bentriha Fatima	Date de soutenance : 01/07/2015
Titre: Les examens anatomopathologiques dans le diagnostic du cancer du col de l'utérus	
Nature de diplôme : Master 2 Génétique Moléculaire Option : Génétique De Cancer	
<p>RÉSUMÉ</p> <p>Les papillomavirus (HPV) sont responsables d'affections cutané-muqueuses bénignes fréquentes. Les lésions les plus connues sont les verrues et les condylomes. Au niveau anogénital, ils représentent une authentique maladie sexuellement transmissible (MST) L'infection persistante par des types oncogéniques ou à haut risque d'un papillomavirus humain (HPV) constitue le principal facteur de risque d'un cancer du col utérin. Si l'infection par un papillomavirus est nécessaire, elle est insuffisante pour développer un cancer et la plupart des infections sont latentes et régressent spontanément sans traitement. Un HPV à haut risque est en revanche associé avec la plupart des lésions précancéreuses et des cancers du col utérin. Il existe une période de 10 ans entre l'infection par un HPV à haut risque et le diagnostic du cancer invasif. La lente évolution des lésions précancéreuses permet de dépister ces lésions avant le stade invasif. Le dépistage des lésions précancéreuses se fait par la cytologie (FCV) qui classe les anomalies selon la terminologie de Bethesda 2001. Les deux examens anatomopathologiques, la biopsie sous colposcopie et la pièce opératoire, confirment le diagnostic d'une lésion précancéreuse appelée néoplasie intra épithéliale cervicale (CIN). Les CIN de grade 2 et 3 sont les seules anomalies à avoir le potentiel de progresser vers un cancer malpighien invasif. Leur traitement entraîne une guérison sans risque de métastases.</p>	
<p>Mots clés: cancer du col utérin, néoplasie intraépithéliale, papillomavirus humains, cytologie, dépistage, diagnostic.</p>	
<p>Jury d'évaluation :</p> <p>Président du jury: Mm SATTAL DALILA Professeur UFM Constantine Rapporteur : Mm BENHIZIA HAYAT MCB UFM Constantine. Examineur: Mm ZIADA HADIA MAA UFM Constantine</p>	